

**Mechanistische Untersuchungen  
zur homogenen  
Rhodiumkomplex-katalysierten  
enantioselektiven Hydrierung  
prochiraler Olefine**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades  
"Doktor der Naturwissenschaften" (Dr. rer. nat.)

der Universität Rostock vorgelegt von

**Thomas Schmidt**

geb. am 26.07.1980 in Rostock

Rostock, November 2007

Die vorliegende Dissertation wurde vom 1.10.2004 bis 26.11.2007 am Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock (LIKAT) erstellt.

**Gutachter:**

- PD Dr. Detlef Heller, Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock e.V.
- Prof. Dr. Friedemann Wolfgang Nerdinger, Universität Rostock, Wirtschafts- und sozialwissenschaftliche Fakultät

Die vorliegende Dissertation wurde am 29.04.2008 verteidigt.

# Lebenslauf

## PERSÖNLICHE DATEN:

Thomas Schmidt

geboren 26.07.1980 in Rostock

## BERUFLICHE PRAXIS:

**01.2008 – heute Gesellschaft für Motoren und Kraftanlagen mbH, Bargeslagen**

### Laborleiter

Herstellung biogener Kraftstoffe aus sauren Altfetten – Entwicklung von Prozessen, Upscaling, Basic Engineering von Anlagen

**04.2003 – 09.2003 Universität Rostock, Abteilung Didaktik der Chemie, Prof. Dr. Alfred Flint**

### Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Optimierung von Schulversuchen zum Thema Hochtemperaturexperimente in der Mikrowelle - Präparierung einer Haushaltsmikrowelle, Eigenbau des “Reaktors”, Optimierung von Versuchsvorschriften

## AUSBILDUNG:

**10.2003 – 12.2007 Leibniz-Institut für Katalyse an der Universität Rostock e.V., Bereich Asymmetrische Hydrierung, PD Dr. Detlef Heller**

10.2004 – 12.2007 Promotion

Asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren, Dicarbonsäuren, Ketonen; Transferhydrierung von Ketonen – Substratsynthesen und mechanistische Studien, Note: 1,0

Hydrierung von Bis-Alkylketonen – Industrieprojekt mit dem spanischen Pharmazieunternehmen ESTEVE

10.2003 – 08.2004 Diplom

Asymmetrische Hydrierung von Dehydroaminosäuren – Substratsynthesen und mechanistische Studien, Note: 1,3

**05.2005 – 10.2005 Universität Stockholm, Abteilung Organische Chemie, Prof. Dr. Jan-Erling Bäckvall**

05.2005 – 10.2005 Projekt im Rahmen der Promotion

Synthese von Rutheniumkatalysatoren zur Transferhydrierung von Ketonen und Iminen – metallorganische Synthesen und mechanistische Studien

**10.1999 – 08.2004 Universität Rostock, Diplom-Studiengang Chemie, Schwerpunkt: Katalyse, Gesamtnote: 1,7**

**10.1997 – 07.1999 Thünengymnasium Rostock, Abitur, Gesamtnote: 2,3**

Rostock, 27.05.08

## Danksagung

Nach vollendeter Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, dem einen oder anderen „Danke!“ zu sagen. Wie so häufig wäre der erfolgreiche Abschluss der vorliegenden Dissertation ohne die Unterstützung vieler Menschen aus dem Institut und außerhalb nicht möglich gewesen.

Mein größter Dank gebührt meinem Betreuer PD Dr. Detlef Heller, der mir bei der Bearbeitung der sehr interessanten Thematik Unterstützung in vielfältiger Weise zukommen ließ. Hervorheben möchte ich hierbei die zahllosen fachlichen Diskussionen und Hinweise, aber auch die Hilfe bei der Durchführung meines Auslandsaufenthaltes in Stockholm. Vielen Dank auch für das unermüdliche Korrigieren der Manuskripte!

Dr. Hans-Joachim Drexler danke ich für viele gute fachliche Anregungen und Diskussionen, für die große Hilfe bei der Anfertigung der Röntgenkristallstrukturanalysen, aber auch für seine unverzichtbaren Dienste als „key-user“ bei der Lösung einiger auftretender Schwierigkeiten in Zusammenhang mit Computer-Hardware und -Software. Von den Aufheiterungen zwischendurch ganz zu schweigen...

Cornelia Pribbenow bin ich für die Hilfe im Zusammenhang mit verschiedensten praktischen Tätigkeiten im Labor dankbar. Neben der Durchführung einiger Hydrierversuche konnte sie mir oft beim Auffinden „spurlos verschwundener“ Gerätschaften weiterhelfen. Nicht unerwähnt bleiben soll ihr Beitrag zur guten Atmosphäre in Labor und Büro.

Angelika Preetz danke ich für die tolle Atmosphäre und die gute Musik im Labor (DeMo mal ausgeklammert), einige wertvolle Hinweise in Bezug auf die Arbeit und Vorträge und natürlich für das wiederholte Korrekturlesen.

Christian Fischer habe ich für gute fachliche Hinweise in Bezug auf spektroskopische Probleme zu danken. Und natürlich für die gute Laune, die er auf wundersame Weise in den frühesten Morgenstunden verbreitet.

Dr. Antonio Arrieta und Dr. Zhenya Day, aber auch Dr. Olga Serdyuk bin ich dankbar für die Hilfe bei einigen Substratsynthesen.

Dr. Thomas Schareina möchte ich für die Einführung in die CD-Spektroskopie und die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen und deren Interpretationen danken.

Der analytischen Abteilung des LIKAT bin ich ebenfalls zu großen Dank verpflichtet. Im Speziellen hervorheben möchte ich die Unterstützung durch PD Dr. Wolfgang Baumann, der nicht nur einige NMR-spektroskopische Spezialmessungen ermöglichte, sondern mir auch bei der Interpretation der erhaltenen Spektren stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Andreas Koch möchte ich für die geduldige Durchführung vieler Tieftemperatur-NMR-Messungen und zeitnaher Messungen danken. Weiterhin gebührt Katrin Reincke und Astrid Lehmann mein Dank für Routine-NMR-Messungen, aber auch außerplanmäßige Analysen.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Christine Fischer und ihrem Team, namentlich Susann Buchholz, Susanne Schareina und Katrin Reincke, für viele durchgeführte GC-, HPLC- sowie MS-Messungen.

Frau Astrid Lehmann danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Dem Team um Prof. Christian Jäger und Dr. Dietmar Pfeifer aus der Bundesanstalt für Materialforschung (BAM) in Berlin habe ich für die Durchführung der Festkörper-NMR-Messungen zu danken.

Den Herren Schwemin und Quandt aus der Werkstatt und unserem Glasbläser Herrn Auer danke ich für deren Unterstützung bei Reparaturen und Sonderanfertigungen. Jens Bindernagel bin ich für dessen Unterstützung bei der Lösung auftretender IT-Probleme dankbar.

Frank Glöde danke ich für die Rechtschreib- und Ausdruckskorrekturen, Andrea Lingel und Stephan Enthaler vor allem für wertvolle Hinweise zum Ablauf des Promotionsverfahrens.

Interpretationshilfen und interessante Anregungen kamen von vielen Seiten: Vielen Dank in diesem Sinne an Dr. Detlef Selent, Prof. Piet van Leeuwen, Prof. Serafino Gladiali, Prof. Armin Börner und all denen, die mir bei der einen oder anderen Gelegenheit wertvolle Hinweise gegeben haben.

Allen Mitgliedern unserer Gruppe gebührt ein großer Dank für die individuellen Beiträge zur guten Stimmung in Labor und Büro, auch in kritischen Phasen. Die legendären Freitagsrunden werde ich vermissen!

Allen Leuten des Bereiches Börner aber auch allen anderen Mitarbeitern des Institutes danke ich für die schöne und lustige Zeit, die ich im IfOK bzw. LIKAT verlebt habe.

Aller Dank ging bisher an Kollegen, die mich unmittelbar in Rostock unterstützt haben. Ich bin natürlich in Verbindung mit meinem Auslandsaufenthalt in Stockholm vielen Menschen dankbar, darunter PD Dr. Detlef Heller und Prof. Matthias Beller für die guten Referenzen, die mir den Aufenthalt erst ermöglichten.

An vorderster Stelle gebührt in dem Zusammenhang mein Dank Prof. Jan-Erling Bäckvall. Er hat mir nicht nur die Möglichkeit gegeben, in seinem Labor zu arbeiten und vom know-how seiner Gruppe zu profitieren, sondern mich von Anfang an mit offenen Armen empfangen.

Aus der Gruppe Bäckvalls danke ich Dr. Joseph Samec für die gute Betreuung bei der Bearbeitung meines Projektes und die Geduld bei der Lösung der in der Projektbearbeitung aufgetretenen Probleme. Außerdem danke ich Dr. Jens Paetzold und Dr. Krisztian Bógar für die gute Unterstützung bei der Lösung der Schwierigkeiten, die bei den vielen organischen Synthesen zwangsläufig auftraten.

Weiterhin bin ich für die Geduld vieler Kollegen mit meinen Versuchen, die schwedische Sprache zu erlernen, dankbar, wobei ich besonders Sara Sebelius und Jakob Norinder hervorheben möchte.

Für das „außeruniversitäre“ Engagement von Sara, Jakob, Jens, Roger, Paola u.v.a. beim Erforschen der Stockholmer Kneipenszene bin ich ebenfalls sehr dankbar.

Überhaupt möchte ich mich bei allen Leuten der „JEB“-Gruppe sowie der OC in Stockholm für die freundschaftliche Aufnahme bedanken.

Tatsächlich gab es auch bei mir ein Leben neben der Chemie. Darum möchte ich mich bei meinen Freunden und Bandkollegen für eine lustige und schöne Zeit auch außerhalb des Instituts bedanken. Mein besonderer Dank gilt dabei meinen langjährigen Freunden Frank, Heiko, Dörte, Jörg und Mandy.

Mein ganz besonderer Dank gilt jedoch meiner Familie inklusive meiner Anne, die mir immer die Unterstützung und Fürsorge gegeben haben, ohne die wohl niemand dauerhaft Erfolg haben kann. Danke für das Ertragen meiner Launen muss ich wohl hinzufügen!

# Inhalt

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1.	Die Bedeutung der homogen katalysierten enantioselektiven Hydrierung	1
1.2.	Die historische Entwicklung der enantioselektiven Hydrierung mit Rhodiumkomplex-Katalysatoren	2
1.3.	Mechanistische Aspekte der enantioselektiven Hydrierung prochiraler Olefine mit Rhodiumkomplex-Katalysatoren	4
1.3.1.	Zum Mechanismus der Rhodiumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten	5
1.3.2.	Zum Mechanismus der Rhodiumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von $\beta$ -Dehydroaminosäurederivaten	10
1.3.3.	Zum Mechanismus der Rhodiumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von Enamiden	10
1.3.4.	Zum Mechanismus der Rhodiumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von Itaconsäurederivaten	11
<b>2.</b>	<b>Simulation der Kinetik der enantioselektiven Hydrierung prochiraler Olefine</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Mechanistische Beiträge zur enantioselektiven Hydrierung von <math>\alpha</math>-Dehydroaminosäurederivaten</b>	<b>20</b>
3.1.	Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester	21
3.2.	Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester	34
<b>4.</b>	<b>Mechanistische Beiträge zur enantioselektiven Hydrierung von 1-Acetyl-amino-1-phenylethen</b>	<b>40</b>
<b>5.</b>	<b>Mechanistische Beiträge zur enantioselektiven Hydrierung von Itaconsäurederivaten</b>	<b>47</b>
5.1.	Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit Itaconsäuredimethylester	47
5.2.	Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit Itaconsäure	57
5.3.	Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit $\alpha$ -Methylitaconat	76
5.4.	Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit $\beta$ -Methylitaconat	84
5.5.	Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amino-	

	doitaconat	90
5.6.	Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit $\beta$ -Amidoitaconat	95
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>99</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>102</b>
7.1.	Allgemeine Arbeitstechniken	102
7.2.	Durchführung der Hydrierversuche	102
7.3.	Probenvorbereitung für die NMR-Messungen	103
7.4.	Probenpräparation für die durchgeführten CD-Messungen	104
7.5.	Analysenmethoden	104
7.6.	Darstellung und analytische Daten der Substrate und Komplexe	106
7.6.1.	Synthese und analytische Daten der Substrate	106
7.6.2.	Isolierung der Katalysator-Substrat-Komplexe sowie wichtige Daten der Röntgenkristallstrukturanalysen	109
7.7.	Details zu den im Rahmen der Arbeit durchgeführten Berechnungen	114
7.7.1.	Angaben zur numerischen Lösung des Differentialgleichungssystems zur zeitabhängigen Ermittlung aller relevanten Konzentrations-Zeit-Daten	114
7.7.2.	Zur Bruttostabilitätskonstante der Komplexbildung von $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester	116
7.8.	Tabellen und Abbildungen	116
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>130</b>

# Abkürzungsverzeichnis

## Liganden

BICP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-dicyclopentan
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BisP <sup>*</sup>	1,2-Bis-( <i>tert</i> -butyl-methylphosphino)-butan
Me-BPE	1,2-Bis-(trans-2,5-dimethylphospholano)-ethan
BPPM	Butyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidin
BZPPM	Benzoyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidin
CAMP	Cyclohexyl- <i>o</i> -anisyl-methylphosphan
CHIRAPHOS	2,3-Bis-(diphenylphosphino)-butan
DIOP	2,3- <i>O</i> -Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)-butan
DIPAMP	1,2-Bis-( <i>o</i> -methoxy-phenyl-phenylphosphino)-ethan
DPPE	1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan
DPPP	Diphenylphosphinopropan
Et-DuPHOS	1,2-Bis-(2,5-diethylphospholano)-benzol
Et-Ferrotane	1,1'-Diphosphetanylferrocen
Me-DuPHOS	1,2-Bis-(2,5-dimethylphospholano)-benzol
MiniPHOS	1,2-Bis-[( <i>o</i> -alkyl-methyl)phosphino]-methan
PhanePHOS	4,12-Bis(diphenylphosphino)-[2.2]-paracyclophane
Ph- $\beta$ -Glup	4,6- <i>O</i> -( <i>R</i> )-Benzyliden-2,3- <i>O</i> -bis(diphenylphosphino)- $\beta$ -D-glucopyranosid
PPM	4-Diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidin
PPPM	Phenyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidin
PropaPHOS	( <i>R</i> )-2-( <i>N</i> -Isopropyl- <i>N</i> -diphenylphosphino)amino-1-(diphenylphosphinoxy)-propan
TangPHOS	1,1'-Di- <i>tert</i> -butyl-(2,2')-diphospholan

## Substrate

EAC	( <i>Z</i> )-(N)-Acetylaminozimtsäureethylester
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MAC	( <i>Z</i> )-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester
Metolachlor	2-Chloro- <i>N</i> -(6-ethyl- <i>o</i> -tolyl)- <i>N</i> -(2-methoxy-1-methylethyl)-acetamid

## Organische Reste

Bz	Benzyl
Et	Ethyl
<i>i</i> -Pr	Isopropyl (2-Propyl)

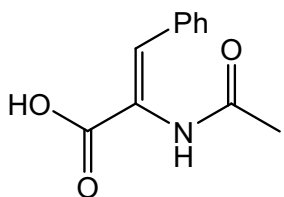


Me	Methyl
Ph	Phenyl
<i>t</i> -Bu	Tertiärbutyl

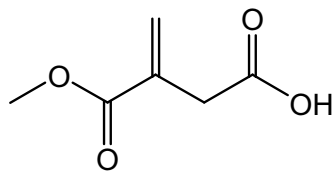
### Sonstige Abkürzungen

$\delta$	chemische Verschiebung
$\gamma$	molarer kubischer Ausdehnungskoeffizient
CD	circular dichroism
D	dextro
E	Solvenskomplex
EA	Elementaranalyse
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
eq	Gleichgewicht (equilibrium)
ES <sub>i</sub>	Katalysator-Substrat-Komplex
EXSY	exchange spectroscopy
GC	gas chromatography
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HPLC	high performance liquid chromatography
IMOMM	integrated molecular orbitals/molecular mechanics
<i>J</i>	Kopplungskonstante
<i>k<sub>i</sub></i>	Geschwindigkeitskonstante
<i>K<sub>i</sub><sup>*</sup></i>	Gleichgewichtskonstante
<i>K<sub>m</sub></i>	<i>Michaeliskonstante</i>
L	laevo
MS	Massenspektroskopie
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear oberhauser effect
p	Druck
P	Hydrierprodukt
( <i>R</i> )	rectus (rechts)
( <i>S</i> )	sinista (links)
S	Substrat
T	Temperatur
<i>T<sub>v</sub></i>	Siedetemperatur
TOF	turnover frequency
TON	turnover number
UV	ultra violet
vis	visual

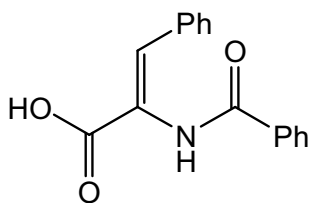
## Strukturen der verwendeten Substrate



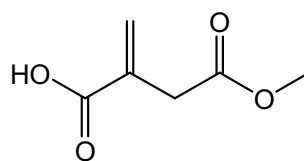
(Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester



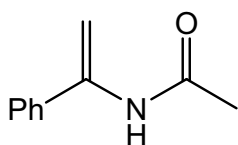
$\alpha$ -Methylitaconat



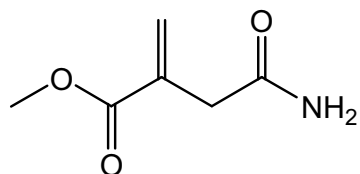
(Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester



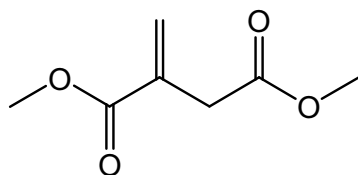
$\beta$ -Methylitaconat



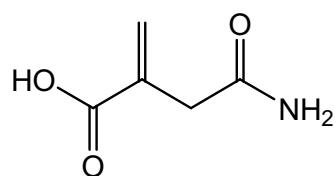
1-Acetylamino-1-Phenylethen



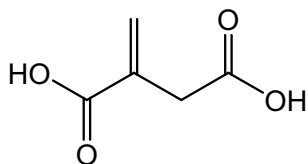
$\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat



Itaconsäuredimethylester



$\beta$ -Methylitaconat

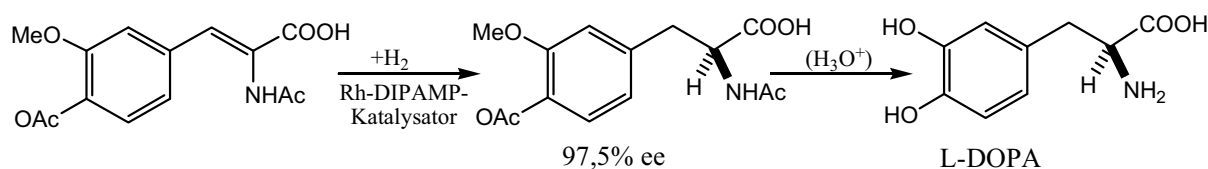


Itaconsäure

## 1. Einleitung

### 1.1. Die Bedeutung der homogen katalysierten enantioselektiven Hydrierung

Die homogen katalysierte enantioselektive Hydrierung ist sowohl aus akademischer als auch industrieller Sicht von großer Bedeutung. Dies spiegelt sich unter anderem in der Verleihung des Chemie-Nobelpreises an *Knowles* und *Noyori* wieder <sup>[1]</sup>, welche wegweisende Beiträge zur Entwicklung dieses Gebietes geleistet haben. Knowles wurde dabei für die Überführung der Rh-DIPAMP-katalysierten Hydrierung eines  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivates <sup>[2]</sup> als Schlüsselschritt der L-DOPA-Synthese in den Multitonnenmaßstab geehrt (Schema 1). Das in der Parkinson-Behandlung hochwirksame L-DOPA <sup>[3]</sup> wurde jahrelang auf diesem Weg von der Firma Monsanto hergestellt. Die Entwicklung des industriellen Prozesses bei der Monsanto ist u. a. in <sup>[1a,2]</sup> beschrieben, siehe aber auch <sup>[4]</sup>.



Schema 1: Enantioselektive Hydrierung eines  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivates mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator als Schlüsselschritt zur L-DOPA-Synthese nach <sup>[1a]</sup>.

Hervorgehoben werden sollte auch die Herstellung von (*S*)-Metolachlor, die wirksame Komponente des großflächig angewendeten Herbizids Dual<sup>®</sup>, die auf der hocheffektiven homogen katalysierten Hydrierung eines Imins basiert (TON > 1.000.000). Mit einer Kapazität von über 10.000 t/a ist dieser Prozess gegenwärtig der größte homogen katalysierte enantioselektive Prozess überhaupt <sup>[5]</sup>.

Es gibt insgesamt vier Stereoisomere (Abbildung 1). Die zwei Formen  $\alpha R, 1'S$  und  $\alpha S, 1'S$  sind biologisch aktiv.

1976 wurde zunächst ein racemisches Gemisch auf den Markt gebracht, seit 1996 jedoch erfolgt die Synthese über die stereoselektive Hydrierung eines Imins mit einem Iridium-Ferrocenyl-diphosphan-Katalysator zu einer chiralen Vorstufe des (*S*)-Metolachlor mit einer Enantioselectivität von 79% ee.

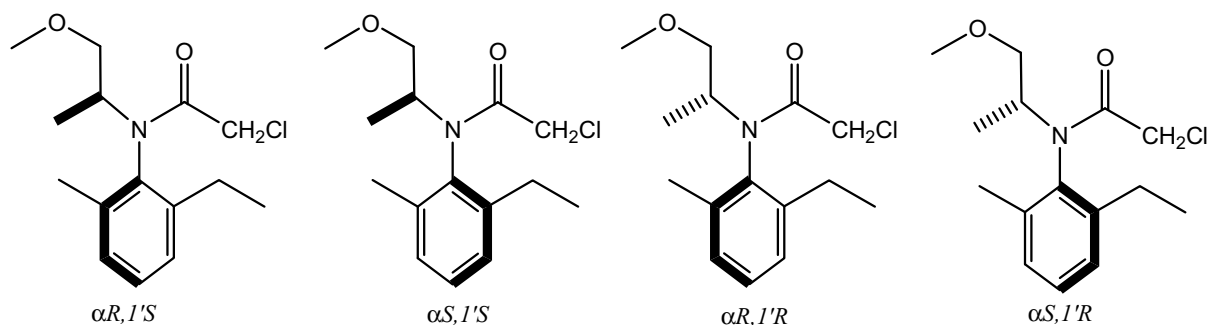


Abbildung 1: Die vier Stereoisomere des Metolachlor.

### 1.2. Die historische Entwicklung der enantioselektiven Hydrierung mit Rhodiumkomplex-Katalysatoren

Die homogene Hydrierung mit Übergangsmetallkomplexen wurde erstmals 1938 von *Calvin* beschrieben <sup>[6]</sup>. Bereits ein Jahr später veröffentlichte *Iguchi* die erste Publikation zur Rhodiumkomplex-katalysierten Hydrierung verschiedener organischer Substrate mit  $\text{RhCl}_3$  und vergleichbaren Komplexen <sup>[7]</sup>.

Eine wichtige Weiterentwicklung war die Einführung von Phosphanliganden. Der 1965 eingeführte Komplex  $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$  <sup>[8]</sup> wurde eingehend von *Wilkinson* und Mitarbeitern untersucht <sup>[9]</sup>. Das Katalysatorsystem war das erste, das unter milden Bedingungen (Raumtemperatur und Atmosphärendruck) verschiedene Substrate effektiv hydrieren konnte. Dieser auch als *Wilkinson-Katalysator* bekannte Komplex ist in der Hydrierung von Alkenen, auch mit unterschiedlichen Funktionalitäten <sup>[10]</sup>, aber auch in Isomerisierungen <sup>[11]</sup> und der Hydroformylierung <sup>[12]</sup> aktiv.

Die ersten Arbeiten zur Rhodiumkomplex-katalysierten *enantioselektiven* Hydrierung sind bereits 1968 – also vor fast 40 Jahren – veröffentlicht worden. Die Gruppen um *Knowles* <sup>[13]</sup> und *Horner* <sup>[14]</sup> publizierten unabhängig voneinander die enantioselektive Hydrierung prochiraler Olefine mit chiralen einzähnigen Phosphanliganden. Bereits im Jahr 1972 konnten *Knowles* et al. mit dieser Ligandenklasse beeindruckende Enantioselektivitäten von bis zu 90% erzielen <sup>[15]</sup>.

Solch hohe Enantioselektivitäten blieben jedoch lange Zeit eine Ausnahme bei der Verwendung von einzähnigen Phosphanliganden. Der eigentliche Durchbruch wurde mit der Einführung von *cis*-chelatisierenden Bisphosphanliganden erzielt. Wegbereiter war die Gruppe um *Kagan* mit dem DIOP-Liganden <sup>[16]</sup>.

Von *Kagan's* Erkenntnissen profitierte u.a. die Gruppe um *Knowles*, die die enantioselektive Hydrierung als Schlüsselschritt für die industrielle Synthese von L-DOPA mit dem monodentaten CAMP-Liganden etabliert hatte. Durch die Einführung des analogen bidentaten DI-PAMP-Liganden konnte die Enantioselektivität von 88% auf 95% ee gesteigert werden <sup>[1a,2]</sup>.

Inzwischen gibt es eine Fülle von *cis*-chelatisierenden Bisphosphan-Liganden. Einige wichtige Vertreter sind in Abbildung 2 gezeigt. Es werden unterschiedliche Chiralitäten genutzt: zentrale Chiralität am C-Atom (z.B. DIOP <sup>[16]</sup>), zentrale Chiralität am P-Atom (z.B. DIPAMP <sup>[2a]</sup>), axiale Chiralität (z.B. BINAP <sup>[17]</sup>) sowie planare Chiralität (z.B. PhanePHOS <sup>[18]</sup>). Die entsprechenden Rh- oder Ru-Komplexe der in Abbildung 2 gezeigten Verbindungen werden meist in der Hydrierung prochiraler Olefine und Ketone eingesetzt.

Hervorzuheben ist neben den bereits erwähnten Liganden DIOP und DIPAMP vor allem der von *Noyori* et al. entwickelte BINAP-Ligand, der zunächst in der Hydrierung von C-C-Doppelbindungen mit Rh-Komplexen eingesetzt wurde <sup>[17]</sup>, sich einige Jahre später aber zum vielleicht wichtigsten Ligandengrundkörper in der Rutheniumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von C-O-Doppelbindungen in verschiedenen Ketoverbindungen entwickelte <sup>[19]</sup>.

Für die Rhodiumkomplex-Katalyse bedeutsamer sind jedoch die DuPHOS-Typ-Liganden. Durch Variation der Substituenten an den Phospholanringen kann eine Reihe prochiraler Olefine wie  $\alpha$ -Dehydroaminosäuren, Enamide und ungesättigte Carbon- sowie Dicarbonsäuren mit hoher Enantioselektivität hydriert werden. Vor allem die Aktivität ( $\text{TOF} > 5.000 \text{ h}^{-1}$ ) und die Produktivität (S/C bis 50.000) sind beachtlich <sup>[20]</sup>. Neben der Hydrierung ist der Katalysator beispielsweise auch effizient in der enantioselektiven Cyclisierung zu Cyclopentanonderivaten <sup>[20e]</sup>.

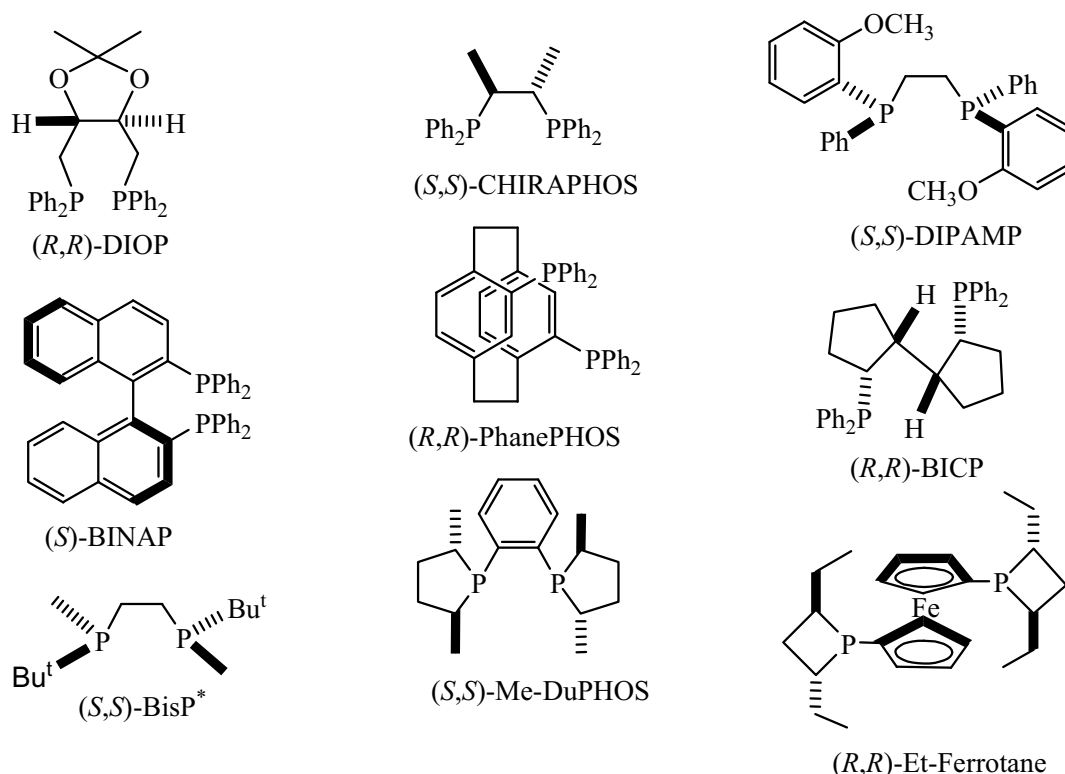


Abbildung 2: Auswahl wichtiger *cis*-chelatisierender Bisphosphanliganden für die enantioselektive Hydrierung.

In neuerer Zeit sind ebenfalls einige bemerkenswerte Arbeiten zur enantioselektiven Hydrierung mit Rh-Bisphosphan-Komplexen erschienen. *Zhang* et al. veröffentlichten 2002 und 2003 Arbeiten zur effektiven enantioselektiven Hydrierung einer Vielzahl von Substraten, u.a. Dehydroaminosäurederivate, Itaconsäurederivate sowie Enolacetate mit dem System Rh-TangPHOS<sup>[21]</sup>. Eine Weiterentwicklung des TangPhos-Liganden ("DuanPHOS") führt zu einem extrem effektiven Katalysatorsystem (TON bis 10.000) und teilweise zur Verbesserung der mit TangPPHOS erzielten Enantioselektivitäten bei einer Reihe von Substraten<sup>[22]</sup>.

Neben den unzähligen Veröffentlichungen zu effizienten enantioselektiven Hydrierungen mit Rh-Bisphosphan-Komplexen sind in den letzten Jahren auch auf dem Gebiet der enantioselektiven Hydrierung mit monodentaten Liganden erhebliche Fortschritte gemacht worden. Die Gruppen um *Reetz*, *Claver* sowie *de Vries* und *Feringa* entwickelten im Jahr 2000 unabhängig voneinander auf der Basis von Binol chirale Phosphite<sup>[23]</sup>, Phosphonite<sup>[24]</sup> und Phosphoramidite<sup>[25]</sup>. Diese gaben in der Hydrierung von Benchmark-Substraten wie (*Z*)-(*N*)-Acetylaminozimtsäuremethylester und Itaconsäuredimethylester Enantioselektivitäten von 90-99% ee.

Auch auf der Basis von monodentaten Ferrocenylliganden gibt es mehrere beachtliche Erfolge: So gelang der Gruppe um *Knochel* die Hydrierung von verschiedenen prochiralen Olefinen wie  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivate, Itaconsäuredimethylester und Enamiden mit durchweg guten bis exzellenten Enantioselektivitäten<sup>[26]</sup>.

Dennoch scheinen die Bisphosphan-Liganden im Vergleich zu den monodentaten Analoga für die enantioselektive Hydrierung von prochiralen Olefinen generell besser geeignet zu sein. Die oft höheren Selektivitäten erreicht man häufig auch für eine größere Substratbreite. Darüber hinaus sind die bis-chelatisierenden Liganden aufgrund des Chelateffektes stabiler an das Metall gebunden. Dies erleichtert mechanistische Untersuchungen erheblich, zumal man im Falle der  $C_2$ -symmetrischen Liganden lediglich mit zwei diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexen

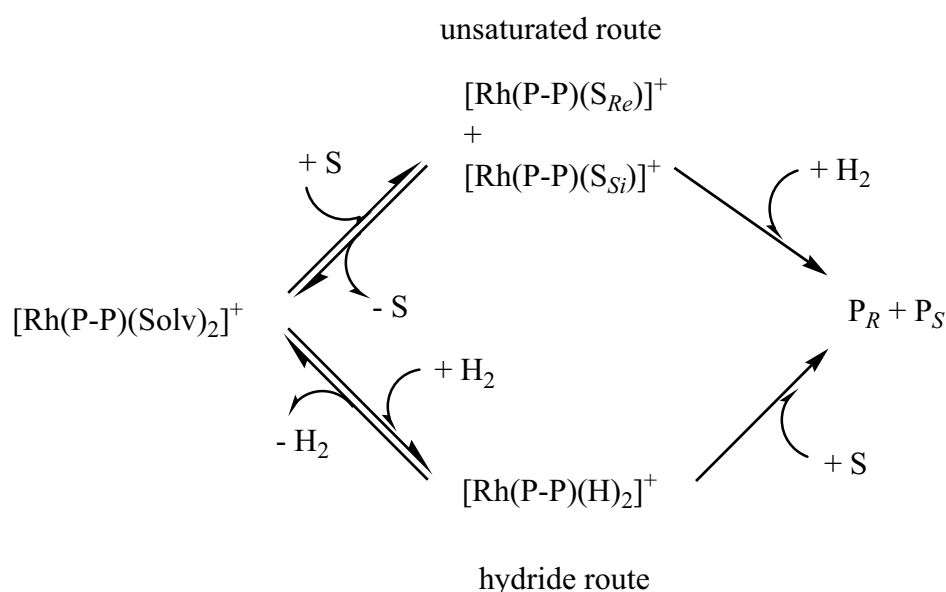
rechnen muss, während bei monodentaten Liganden durch die Vielzahl der möglichen Komplexe<sup>[27]</sup> ein mechanistisches Verständnis gravierend erschwert wird.

Inzwischen kann auf eine große Anzahl von Liganden zurückgegriffen werden, wodurch für eine Vielzahl von Substraten bei der Hydrierung von C-C-Doppelbindungen Enantioselektivitäten von 95 bis nahe 100% ee erreicht werden<sup>[28]</sup>.

Was jedoch in vielen Fällen fehlt, ist ein umfassendes mechanistisches Verständnis der Reaktionen. Die vorliegende Arbeit setzt sich daher besonders mit mechanistischen Aspekten der enantioselektiven Hydrierung von prochiralen Olefinen der Substratgruppen Dehydroaminosäurederivate, Enamide und Itaconsäurederivate auseinander.

### 1.3. Mechanistische Aspekte der enantioselektiven Hydrierung prochiraler Olefine mit Rhodiumkomplex-Katalysatoren

Unabhängig vom Substrat erfolgt bei der enantioselektiven Hydrierung prochiraler Olefine die Umsetzung des Substrates mit Wasserstoff unter der Bildung von zwei enantiomeren Produkten, wobei ein i.d.R. eingesetzter Rhodium-Bisphosphan-Komplex als Katalysator beide Reagenzien räumlich zusammenführt und sowohl den Wasserstoff als auch die C-C-Doppelbindung aktiviert. Dabei gibt es prinzipiell zwei mögliche Routen: Die *unsaturated route* und die *hydride route* (Schema 2 nach<sup>[29]</sup>).



Schema 2: Diskutierte schematische Reaktionspfade der Hydrierung von prochiralen Olefinen nach<sup>[29]</sup>. P-P = Bisphosphan, Solv = Lösungsmittel, S = Substrat, P=Produkt.

Bei der erstgenannten Route erfolgt zunächst in einem vorgelagerten Gleichgewicht die Bildung von zwei diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexen aus dem Rh-Bisphosphan-Solvenskomplex durch Koordination des prochiralen Olefins. Diese reagieren in einer Reihe von Elementarschritten – der oxidativen Addition von Wasserstoff, dessen Insertion in die C-C-Doppelbindung sowie der reduktiven Eliminierung – zu den enantiomeren Produkten. In der hydride route hingegen erfolgt zunächst die Bildung einer Rh-Dihydrid-Spezies, die mit dem Substrat nach entsprechender Komplexierung und Ausbildung von diastereomeren Rhodium-Alkyl-Spezies zu den beiden Enantiomeren abreagiert.

Die Konsequenzen der jeweiligen Routen in Bezug auf Reaktionsordnung sowie Druckabhängigkeit der Enantioselektivität sind in Tabelle 1 nach *Heller et al.*, entnommen aus <sup>[29]</sup>, schematisch zusammengefasst:

Tabelle 1: Mechanistische Möglichkeiten der enantioselektiven Hydrierung nach <sup>[29]</sup>.

	unsaturated route	hydride route
0. Ordnung	möglich, während der Hydrierung ist hauptsächlich Substratkomplex in Lösung	nicht möglich <sup>[30]</sup>
1. Ordnung	möglich, während der Hydrierung ist hauptsächlich Solvenskomplex in Lösung	möglich, während der Hydrierung ist hauptsächlich Dihydridkomplex in Lösung
Druckabhängigkeit % ee	möglich	nicht möglich

Im Folgenden sollen die in der Literatur beschriebenen mechanistischen Untersuchungen der enantioselektiven Hydrierung für verschiedene Substrate diskutiert werden.

## 1.3.1. Zum Mechanismus der Rhodiumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten

Enantiomerenreine  $\alpha$ -Aminosäuren sind die monomeren Bausteine für Peptide und damit Grundlage allen Lebens auf der Erde.

Sie spielen außerdem eine große Rolle auf dem Gebiet der Wirkstoffsynthesen. Das bekannteste Beispiel ist das bereits erwähnte Anti-Parkinson-Mittel L-DOPA, das jahrelang auf der Basis der stereoselektiven Rh-DIPAMP-katalysierten Hydrierung einer entsprechenden Vorstufe basierte <sup>[1a,2]</sup>. Die Struktureinheiten enantiomerenreiner  $\alpha$ -Aminosäuren findet man als Vorstufen verschiedener Antibiotika wieder, so z.B. das D-Valin <sup>[31]</sup> und das D-Phenylglycin und deren Analoga <sup>[32]</sup>.

Weitere Anwendungen sind in der Nahrungsmittelindustrie zu finden. Beispielhaft sei der Zuckerersatzstoff  $\alpha$ -Aspartam genannt <sup>[33]</sup>.

Sehr früh begann man sich für den Mechanismus der enantioselektiven Hydrierung von  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten mit kationischen Rhodiumkomplexen zu interessieren. Besonders die Gruppen um *Halpern* <sup>[34]</sup> und *Brown* <sup>[35]</sup> leisteten Pionierarbeit bei der Entwicklung eines Modells zum Ablauf dieser Reaktion.

Bereits im Jahr 1977 beschrieben *Halpern et al.* für die Hydrierung von Alkenen wie Cyclohexen mit dem achiralen Liganden DPPE einen Mechanismus, der von der Hydrierung vergleichbarer Substrate mit Katalysatoren vom *Wilkinson*-Typ abweicht <sup>[34a,36]</sup>. Demnach wird in einem schnellen vorgelagerten Gleichgewicht aus dem Solvenskomplex und dem Olefin der Katalysator-Substrat-Komplex gebildet. Dieser reagiert dann über die geschwindigkeitsbestimmende oxidative Addition von Wasserstoff zum gesättigten Produkt.

Es wird außerdem die Vermutung geäußert, dass funktionale Gruppen prochiraler Olefine wie COOR, NHCOR aber auch aromatische Gruppen wie C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> in der Lage sind, zusätzlich zur olefinischen Doppelbindung am Rhodium zu koordinieren und durch diese chelatisierende Koordination im Falle chiraler Katalysatoren hohe Enantioselektivitäten erzielt werden könnten.



Die Komplexierung entsprechender Substrate über die olefinische Doppelbindung und über den Sauerstoff der Amidgruppe wurde von *Brown* et al. mit Hilfe der  $^{31}\text{P}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie für die chiralen Liganden CHIRAPHOS und DIPAMP und die teilweise isotopenmarkierten Substrate (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäure, (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäure und die entsprechenden Methylester gezeigt<sup>[35a-c]</sup>.

Der zweifelsfreie Nachweis des genannten Koordinationsmodus gelang *Halpern* et al. bereits 1979 bzw. 1980 durch zwei Röntgenkristallstrukturanalysen von Katalysator-Substrat-Komplexen<sup>[34b,d]</sup>.

1980 konnte die Gruppe um *Halpern* NMR-spektroskopisch die Bildung eines Hydrido-Alkyl-Komplexes bei  $-78^\circ\text{C}$  durch oxidative Addition von Wasserstoff an den (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester-Komplex des Rh-DPPE-Katalysators<sup>[34d]</sup> nachweisen. Somit konnte die Richtigkeit der bis dato vorhandenen Vorstellungen über den allgemeinen Ablauf der enantioselektiven Hydrierung bestätigt werden, wenngleich die eigentliche Ursache für die teilweise hohe Enantioselektion weiterhin unklar war.

Für das System Rh-CHIRAPHOS / (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäureethylester konnten *Halpern* et al. 1980 jedoch erstmals für eine Rh-komplekxkatalysierte enantioselektive Hydrierung die entscheidende Quelle der Enantioselektion experimentell belegen.

Die in<sup>[34d]</sup> publizierte Röntgenkristallstrukturanalyse eines entsprechenden isolierten diastereomeren Rh-(S,S)-CHIRAPHOS-Substratkomplexes führt bei formaler oxidativer Addition von Wasserstoff von der Rhodiumseite zum (S)-Produkt und nicht zum experimentell beobachtbaren enantiomerenüberschüssigen (R)-Produkt. Für diesen unerwarteten experimentellen Befund gibt es nach *Halpern* et al. prinzipiell drei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Die enantioselektive Hydrierung verläuft nach einem anderen Mechanismus als bis dato angenommen oder
2. es kristallisiert der Minor-Substratkomplex aus der Lösung bzw.
3. der Major-Substratkomplex ist wesentlich weniger reaktiv als der thermodynamisch instabilere Minor-Substratkomplex.

Gegen die erste Erklärungsmöglichkeit sprachen die vorhandenen kinetischen und NMR-spektroskopischen Befunde<sup>[34a,35a-d]</sup>. Die zweite Möglichkeit wurde durch Korrelation von CD-Spektren des Substratkomplexes in Lösung mit Festkörper-CD-Spektren (KBr-Presslinge) weitgehend ausgeschlossen<sup>[34e]</sup>. Als sogenanntes *Major/Minor*-Konzept ist die letzte Variante in die Literatur eingegangen<sup>[37]</sup>.

Etwa zeitgleich konnte die Gruppe um *Brown* ebenfalls das Major-Minor-Konzept nachweisen, nämlich für die Hydrierung des (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylesters mit dem Rh-DIPAMP-System<sup>[35e]</sup>. Es gelang der Nachweis eines Hydrido-Alkyl-Komplexes bei  $-43^\circ\text{C}$ . Dieser wurde offensichtlich aus dem Minor-Katalysator-Substrat-Komplex gebildet und führt zum Hauptprodukt der enantioselektiven Hydrierung. Somit schlussfolgerten *Brown* et al. die Gültigkeit des Major/Minor-Prinzips für ihr System<sup>[38]</sup>.

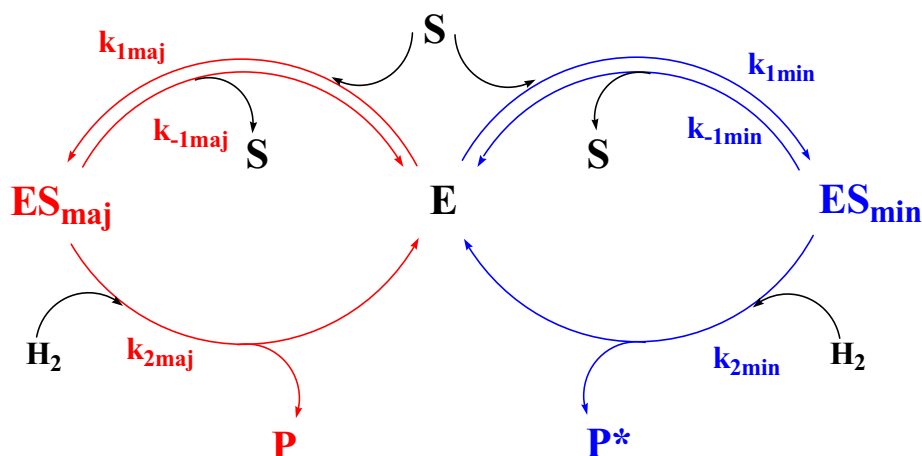
1987 erschien die kinetisch umfangreichste Arbeit für die enantioselektive Hydrierung mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator, die einen Meilenstein auf dem Gebiet der asymmetrischen Hydrierung darstellt<sup>[39]</sup>. Für die Umsetzung des prochiralen Olefins (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester ist der Reaktionsmechanismus von *Landis* und *Halpern* eingehend untersucht und die thermodynamischen Stabilitätskonstanten der Diastereomere sowie alle relevanten Geschwindigkeitskonstanten ermittelt worden<sup>[34g]</sup>.

Laut den Autoren verläuft die enantioselektive Hydrierung von  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten über zwei Reaktionskanäle, wie in Schema 3 gezeigt.

Aus dem Solvenskomplex E entstehen durch Koordination des Substrates S in einem vorgelagerten Gleichgewicht zwei diastereomere Katalysator-Substrat-Komplexe  $\text{ES}_{\text{maj}}$  und  $\text{ES}_{\text{min}}$ . Diese reagieren über die geschwindigkeitsbestimmende oxidative Addition von Wasserstoff schließlich



zu den jeweiligen enantiomeren Produkten  $P$  und  $P^*$ . Dieser Reaktionsverlauf wird auch als *unsaturated route* bezeichnet (vgl. mit Schema 2).



$E$  = Katalysator-Solvens-Komplex;  $S$  = prochirales Olefin (Substrat);  $ES_{maj}$ ,  $ES_{min}$  = diastereomere Katalysator-Substrat-Komplexe;  $P$ ,  $P^*$  = enantiomere Produkte;  $k_{1maj}$ ,  $k_{1min}$  = Geschwindigkeitskonstanten der jeweiligen Reaktionskanäle

Schema 3: Katalysezyklus der enantioselektiven Hydrierung mit  $C_2$ -symmetrischen Liganden nach Landis und Halpern.

Für die Hydrierung des (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäureethylesters mit  $[Rh(DIPAMP)(MeOH)_2]^+$  konnte durch Halpern et al. gezeigt werden, dass der Major-Komplex thermodynamisch etwa 10 Mal stabiler ist, der Minor-Substratkomplex jedoch bei der Hydrierung unter Normaldruck bei 25°C ca. 570 mal schneller als der diastereomere Major-Substratkomplex zum entsprechenden enantiomeren Produkt abreagiert. Damit ist nach Landis und Halpern das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten ( $k_{2min}/k_{2maj}$ ) für die oxidative Addition von Wasserstoff<sup>[34g]</sup> die wesentliche Quelle der Selektivität. Das Haupthydrierprodukt geht somit aus dem Minor-Reaktionskanal hervor.

Auch für das Substrat (Z)-(N)-Acetylamino-1-carboxypent-2-en ist das Major/Minor-Prinzip gültig, sofern die isolierte Struktur des diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplex das Hauptintermediat der Hydrierung ist<sup>[34h]</sup>, was allerdings nicht bewiesen wurde<sup>[40]</sup>.

Heller et al. gelang die Isolierung und Charakterisierung eines Rh-DIPAMP-Komplexes mit (Z)-(N)-Benzoylamino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-acrylsäuremethylester<sup>[41]</sup>. Dieser führt formal zum unterschüssigen Hydrierprodukt. Mittels Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie der bei tiefer Temperatur aufgelösten diastereomerenreinen Einkristalle gelang der Nachweis, dass es sich bei dem isolierten Komplex um das Major-Diastereomer handelt. Somit konnte für ein weiteres Beispiel das Major/Minor-Konzept zweifelsfrei bewiesen werden, wobei das Minor-Diastereomer etwa 350 mal so reaktiv ist wie das Major-Diastereomer. Heller et al. konnten mit Hilfe eines Verdrängungsexperimentes mit NBD weiterhin zeigen, dass die bei Raumtemperatur beobachtete Äquilibrierung der im  $^{31}P$ -NMR detektierten Spezies tatsächlich auf der Umwandlung der Diastereomere ineinander beruht und nicht etwa auf einer E/Z-Isomerisierung des koordinierten Substrates<sup>[42]</sup>.

In den bisher genannten Literaturbeispielen verläuft die Hydrierung der  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivate nach dem Major/Minor-Konzept. Dass dies nicht zwingend immer so ist, konnte erstmals vor einigen Jahren durch die Gruppe um Evans gezeigt werden<sup>[43]</sup>. Der von ihnen isolierte Katalysator-Substrat-Komplex eines  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivates mit einem Kataly-

sator, der einen (P,S)-Liganden enthält, führt zum Hauptenantiomer in der enantioselektiven Hydrierung. Dies entspricht im Prinzip dem hinlänglich aus der Enzymkatalyse bekannten und von *Fischer* entwickelten Schlüssel/Schloss-Konzept. <sup>[44]</sup>

Allerdings konnten *Evans* et al. nicht direkt zeigen, das Hauptintermediat der stereoselektiven Hydrierung isoliert zu haben. Stattdessen wurde der Analogieschluss aus den entsprechenden isolierten Iridiumkomplexen gezogen. Aufgrund der  $C_1$ -Symmetrie des verwendeten Liganden sind außerdem insgesamt vier Stereoisomere möglich.

Die Gruppe um *Mori* konnte mit Hilfe von theoretischen Berechnungen auf der Basis der Hybridmethode IMOMM demonstrieren, dass die asymmetrische Hydrierung von (*Z*)-(*N*)-Acetylaminosäure mit dem Rh-BINAP-Katalysator nach dem Schlüssel/Schloss-Prinzip verlaufen sollte <sup>[45]</sup>.

Unlängst konnten *Gridnev* und *Imamoto* für die Rhodium-BisP<sup>\*</sup>-katalysierte enantioselektive Hydrierung von  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten zeigen, dass zumindest bei genügend tiefen Temperaturen ( $\leq -50^\circ\text{C}$ ) Rhodium-Hydrido-Alkyl-Komplexe in Lösung vorliegen <sup>[46a]</sup>. Auch gelang bis zu einer Temperatur von  $-50^\circ\text{C}$  der Nachweis eines Dihydrido-Komplexes mit dem Katalysator. Weitere Belege für die Ausbildung von Rhodium-Dihydrido-Komplexen bei tiefen Temperaturen finden sich in <sup>[46b,c,47]</sup>. Damit scheint die Hydrierung von  $\alpha$ -Acetylaminocrylaten alternativ auch über die hydride route vorstellbar, siehe auch <sup>[48]</sup>.

Allerdings bleiben einige Unklarheiten: Es ist zum einen die Frage offen, ob die bei tiefen Temperaturen nachgewiesenen Komplexe unter üblichen Hydrierbedingungen (Raumtemperatur, 1 bar Wassertoffdruck) stabil sind. Immerhin gelang *Gridnev* et al. der Nachweis eines Trans-Dihydridokomplexes bei  $-20^\circ\text{C}$  für das System Rh-MiniPHOS, der offenbar jedoch nicht bei Raumtemperatur stabil ist <sup>[46c]</sup>. Weiterhin ist nicht bewiesen, dass die Hydrido-Alkyl-Komplexe tatsächlich aus dem Dihydridkomplex und nicht aus den diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexen hervorgehen, wie *Halpern* et al. bei vergleichbaren Hydrido-Alkyl-Komplexen vermuteten <sup>[34g]</sup>. Ähnliche Bedenken äußerten *Gridnev* und *Imamoto* selbst <sup>[49]</sup>. Desweiteren handelt es sich bei den verwendeten Liganden um sehr elektronenreiche Systeme im Vergleich zu den von *Halpern* und *Brown* untersuchten Katalysatoren. *Gridnev* und *Imamoto* relativierten daher später durch den Vorschlag eines Mechanismus, in dem unsaturate route und hydride route nebeneinander existieren, ihre eigenen Schlussfolgerungen <sup>[50]</sup>.

*Brown* konnte außerdem mit Hilfe von Berechnungen auf der Grundlage von *Halperns* Kinetikdaten aus <sup>[34c]</sup> zeigen, dass bei Raumtemperatur und Normaldruck die Ausbildung einer Dihydridspezies bei Rh-Komplexen mit eher elektronenarmen Bisphosphanen wie dem DPPE sehr unwahrscheinlich ist <sup>[51]</sup>.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Hydrierung unter Standardbedingungen zumindest bei arylsubstituierten Bisphosphanliganden wie DIPAMP und CHIRAPHOS über die Bildung eines Katalysator-Substrat-Komplexes, gefolgt von der oxidativen Addition von Wasserstoff, Insertion in die C-C-Doppelbindung und der reduktiven Eliminierung des Produktes verläuft, was der unsaturated route entspricht. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist bei Raumtemperatur und Normaldruck die oxidative Addition von Wasserstoff, beim Herunterkühlen verschiebt sich dieser aber offenbar zunehmend in Richtung reduktive Eliminierung.

In den meisten untersuchten Fällen verläuft die Hydrierung von  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten nach dem Major/Minor-Prinzip, das bisher insgesamt für fünf Systeme nachgewiesen wurde <sup>[34d,g,h,35e,42]</sup>.

Aus Schema 3 geht hervor, dass für die Enantioselektivität zwei Einflussgrößen entscheidend sind, nämlich das Verhältnis der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe sowie das Verhältnis der Geschwindigkeit der Umsetzung dieser Komplexe mit Wasserstoff. Es ergibt sich der in Gleichung (1) dargestellte mathematische Zusammenhang <sup>[52]</sup>, siehe auch <sup>[53]</sup>. *Halperns* analoge Gleichung in <sup>[34g]</sup> geht dagegen von einem eingestellten thermodynamischen Gleichgewicht aus, während der Ausdruck in Gleichung (1) allgemeiner für die *steady state*-Näherung

gilt, mögliche Änderungen des Intermediatverhältnisses unter reaktiven Bedingungen sind also berücksichtigt. Diese wurden von *Heller et al.* experimentell bei der enantioselektiven Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester beobachtet<sup>[54]</sup>.

$$\frac{[P]}{[P^*]} = \frac{[ES_{maj}] \cdot k_{2maj}}{[ES_{min}] \cdot k_{2min}} = \left( \frac{\frac{k_{1maj}}{k_{-1maj} + (k_{2maj} \cdot [H_2])}}{\frac{k_{1min}}{k_{-1min} + (k_{2min} \cdot [H_2])}} \right) \cdot \frac{k_{2maj}}{k_{2min}} \quad (1)$$

Die Produktselektivität als Verhältnis der enantiomeren Produkte ist demnach bestimmt durch zwei Selektionsebenen: das Intermediatverhältnis sowie das Reaktivitätsverhältnis der entsprechenden Intermediate.

Als Konsequenz aus Gleichung (1) gelten für das Major/Minor-Prinzip die folgenden drei Ungleichungen, siehe auch<sup>[55,56]</sup>:

$$[ES_{maj}] > [ES_{min}] \quad k_{2maj} < k_{2min} \quad (k_{2min} / k_{2maj}) > [ES_{maj}] / [ES_{min}] \quad (2)$$

*Heller* befasste sich in seiner Habilitation u.a. auch mit der Simulation von enantioselektiven Hydrierungen durch die gezielte Variation einzelner Geschwindigkeitskonstanten<sup>[55]</sup>. Die Basis für seine Untersuchungen bildeten die von *Landis* und *Halpern* ermittelten Geschwindigkeitskonstanten für die enantioselektive Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester mit dem Rh-DIPAMP-System<sup>[34g]</sup>.

Die wesentlichen Resultate seiner Untersuchungen seien im Folgenden zitiert:

1. Der sich im *Major/Minor*-Konzept nach *Halpern* und *Brown* oder dem Konzept der „ligand accelerated catalysis“ (LAC) nach *Sharpless* widerspiegelnden *besonderen Reaktivität einzelner Spezies als Quelle für eine hohe Produktselektivität sind Grenzen gesetzt*. Mit steigender Reaktivität *kann* die Bildung entsprechender Intermediate eingeschränkt werden, was im Sinne der Geschwindigkeit als Produkt aus Konzentration und Geschwindigkeitskonstante letztlich kontraproduktiv für eine hohe Selektivität ist.
2. Das *Major/Minor- und das Schlüssel/Schloss-Prinzip können*, im Falle der asymmetrischen Hydrierung wasserstoffdruckabhängig, *nebeneinander vorliegen*, was bisher ausgeschlossen wurde.
3. Das für die Selektivität einer Reaktion wesentliche *Konzentrations-Verhältnis der Intermediate muss unter Reaktionsbedingungen bestimmt werden*, da es sich erheblich von unter anderen Bedingungen gewonnenen Ergebnissen unterscheiden kann. *Thermodynamisch determinierte Intermediatverhältnisse können* auch für einen Selektionsprozess unter bestimmten Reaktionsbedingungen *komplett invertieren*.
4. Entgegen den Interpretationen von *Halpern* lässt sich zeigen, dass auch *im Rahmen des Major/Minor-Konzeptes Druckerhöhungen zu einer Steigerung der Selektivität führen können*.

*Heller* konnte mit seinen Simulationen eindrucksvoll belegen, dass sowohl das Reaktivitätsverhältnis als auch das Intermediatverhältnis entscheidend für die Gesamtselektivität sind. Neben den bereits erwähnten Hydrierungen von  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten, für die wohl das Schlüssel/Schloss-Prinzip gilt<sup>[43,45]</sup>, liefern diese Untersuchungen einen weiteren Beleg dafür, dass das vieldiskutierte Major/Minor-Prinzip in der enantioselektiven Hydrierung von  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten keine Allgemeingültigkeit besitzt.

### 1.3.2. Zum Mechanismus der Rhodiumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von $\beta$ -Dehydroaminosäurederivaten

Die Struktureinheit von  $\beta$ -Aminosäuren findet sich in einer Reihe von pharmazeutisch interessanten Verbindungen wieder. Das bekannteste Beispiel ist das Krebstherapeutikum Taxol<sup>[57]</sup>. Auch für den agrochemischen Bereich gibt es vielversprechende Wirkstoffe, basierend auf enantiomerenreinen  $\beta$ -Aminosäurederivaten<sup>[58]</sup>.

Wie in Kapitel 1.3.1. bereits erwähnt, gelang *Gridnev* und *Imamoto* der Nachweis von Dihydridkomplexen bis zu einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$ <sup>[46b]</sup>. In<sup>[59]</sup> haben die Autoren auch den Mechanismus der Hydrierung von  $\beta$ -Dehydroaminosäurederivaten untersucht. Mit dem Liganden BisP\* gelang bei  $-80^{\circ}\text{C}$  die komplette Umsetzung zu mehreren Monohydridspezies. Es wird in Analogie zu Untersuchungen mit  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten<sup>[46a]</sup> geschlossen, dass die Hydrierung über eine Dihydridspezies erfolgt. Dies entspricht der hydride route in Schema 2.

In Bezug auf die Hydrierung von  $\beta$ -Dehydroaminosäurederivaten kommen *Heller et al.* jedoch zu dem Schluss, dass vorliegende Literaturbefunde eher für die unsaturated route sprechen<sup>[29]</sup>. So sind sowohl Reaktionen nullter als auch erster Ordnung zu beobachten.  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass man im erstgenannten Fall ausschließlich Substratkomplex in Lösung findet, während im letzten Fall nur Solvenskomplex detektiert wird. Es gibt bei der Hydrierung von  $\beta$ -Dehydroaminosäurederivaten weiterhin Beispiele für die Druckabhängigkeit der Enantioselektivität.

Da entsprechend Tabelle 1 im Falle der hydride route weder eine Reaktion 0. Ordnung<sup>[29]</sup>, noch eine Druckabhängigkeit der ee-Werte<sup>[29,60]</sup> zu erwarten ist, liegt es nahe, die *unsaturated route* auch für  $\beta$ -Dehydroaminosäurederivate als grundlegenden Mechanismus der enantioselektiven Hydrierung anzunehmen.

Als erste und bisher einzige Arbeitsgruppe konnten wir für die Rhodiumkomplex-katalysierte asymmetrische Hydrierung von  $\beta$ -Dehydroaminosäurederivaten den Ursprung der Selektivität klären.

Für vier  $\beta$ -arylsubstituierte  $\beta$ -Acetylaminoacrylate (aryl = Phenyl, *m*-Nitrophenyl, *p*-Methylphenyl, *p*-Chlorphenyl) gelang die Isolierung und Charakterisierung von Einkristallen von je einem entsprechenden Katalysator-Substrat-Komplex mittels Röntgenkristallstrukturanalyse. Durch das Ausfrieren des Gleichgewichts zwischen den diastereomeren Substratkomplexen mit Hilfe der Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie konnte zweifelsfrei belegt werden, dass die isolierten Einkristalle der entsprechenden Katalysator-Substrat-Komplexe jeweils dem Major-Diastereomer zuzuordnen sind. Somit verläuft die enantioselektive Hydrierung der untersuchten Substrate mit dem Rh-DIPAMP-System nach dem Schlüssel/Schloss-Prinzip, wobei die Selektivität hauptsächlich durch das Intermediatverhältnis (jeweils etwa 10:1 bis 20:1) bestimmt wird, da das jeweilige Minor-Diastereomer nur etwa dreimal so reaktiv ist wie das entsprechende Major-Diastereomer<sup>[42b,61]</sup>.

### 1.3.3. Zum Mechanismus der Rhodiumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von Enamiden

Die enantioselektive Hydrierung von (i.d.R. acylierten) Enamiden führt zu entsprechenden Vorstufen chiraler Amine. Diese sind nicht nur für die präparative organische Chemie bedeutsam, sondern spielen auch für die Pharmazie eine wichtige Rolle, denn etwa 15-25% aller industriell hergestellten enantiomerenreinen Produkte enthalten diese Struktureinheit<sup>[62]</sup>.

Im Gegensatz zu den Dehydroaminosäurederivaten ist die Hydrierung von Enamiden bisher kaum mechanistisch untersucht worden.

Im Jahr 2000 beobachteten *Gridnev* und *Imamoto* unterschiedliche Enantioselektivitäten bei der Hydrierung von 1-Acetylamino-1-phenylethen (99% ee (*R*)) und 1-Acetylamino-1-*t*-butyl-ethen (99% ee (*S*)) mit  $[\text{Rh}((S,S)\text{-}t\text{-Bu-BisP}^*)(\text{NBD})]\text{BF}_4$ . Die Autoren führten dies darauf zurück, dass beim alkylsubstituierten Derivat keine Koordination der Acetylgruppe am Rhodium stattfindet, wie sie sonst bei anderen Stoffklassen üblich ist <sup>[63]</sup>. Jedoch gelang bisher nie der Beleg eines der vermuteten Koordinationsmodi, beispielsweise mittels Röntgenkristallstrukturanalyse.

*Gridnev* und *Imamoto* untersuchten 2001 die enantioselektive Hydrierung von Enamiden mit den Katalysatoren  $\text{Rh-BisP}^*$  und  $\text{Rh-MiniPHOS}$  <sup>[64]</sup>. Sie konnten unter Anwendung von EXSY-NMR-Spektroskopie zeigen, dass die zwei diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe sich sowohl intra- als auch intermolekular ineinander umwandeln. Es gelang der Nachweis der Hydrido-Alkyl-Intermediate bei  $-100^\circ\text{C}$ , bei denen das Substrat über den  $\beta$ -Kohlenstoff an den Katalysator gebunden ist.

### 1.3.4. Zum Mechanismus der Rhodiumkomplex-katalysierten enantioselektiven Hydrierung von Itaconsäurederivaten

Itaconsäure und deren Derivate können durch enantioselektive Hydrierung leicht in Methylsuccinate überführt werden. Die Anwendungsgebiete sind vor allem in der Pharmazie zu finden, beispielsweise zeigen entsprechende Derivate in medizinischen Tests Wirksamkeit als Enkephalininhibitoren (diese verhindern die Überstimulation von Gehirnzereptoren nach Narkose) <sup>[65]</sup>, als Renininhibitoren (Blutdruckregulation) <sup>[66]</sup>, als Anti-Migräne-Mittel <sup>[67]</sup>, als Lungenkarzinomhemmer (Unterdrückung von Krebszellenwachstum) <sup>[68]</sup>, als Wirkstoffvermittler (Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Arzneimittelwirkstoffen) <sup>[68]</sup> und als Hauttherapeutikum <sup>[68]</sup>.

In der Gruppe um *Ojima* findet man einige Untersuchungen zur Druckabhängigkeit der Enantioselektivität bei der Hydrierung von Itaconsäure, aus denen er schlussfolgert, dass für die von ihm verwendeten Ligandentypen der Pyrrolidino-Diphosphane wie BPPM und PPPM bei niedrigen Drücken die unsaturated route, bei hohen Drücken jedoch die hydride route bevorzugt wird, was einem druckabhängigen Mechanismuswechsel entspricht <sup>[69]</sup>.

Es gibt einige Arbeiten zur Itaconsäurehydrierung, in denen von einer *Selektivitätserhöhung* durch basische Zusätze, meist Triethylamin, bei Rh-Katalysatoren mit den Liganden BPPM <sup>[69,70a,b,d,e]</sup>, DIOP <sup>[69a,c]</sup> und DIPAMP <sup>[69a,70c]</sup> berichtet wird. Als Ursache wird vermutet, dass die zugesetzte Base das Substrat in der  $\beta$ -Carboxy-Funktion deprotoniert, was zu einer stärkeren Komplexierung des Substrates führen soll. Dem gegenüber stehen Arbeiten, die von einer Selektivitätserniedrigung sprechen <sup>[71]</sup>, oder in denen der Basenzusatz keinen signifikanten Einfluss hat <sup>[72]</sup>. Weiterhin wurde für DIPAMP <sup>[70c]</sup> und arylsubstituierte BCPM-Liganden <sup>[73]</sup> berichtet, dass die Selektivität auch mit Abnahme der Substratkonzentration steigt.

Berichte über die Einflüsse von Basenzusätzen und Konzentrationsvariationen auf die *Aktivität* sind deutlich rarer. In einigen Publikationen wird über eine Aktivitätserhöhung durch Basenzusatz <sup>[70d,74]</sup> sowie durch Senken der Substratkonzentration <sup>[73]</sup> berichtet. Dagegen gibt es nach aktuellem Kenntnisstand bisher keine Berichte über eine Desaktivierung durch basische Zusätze bei der Hydrierung von Itaconsäure.

Außerdem existieren in der Literatur einige NMR-spektroskopische Studien zu verschiedenen Systemen: In <sup>[75]</sup> wurde von *Ojima* et al. erstmals die Bildung der Substratkomplexe mit Itaconsäure aus einem kationischen Rh(I)-Lösungsmittelkomplex (Ligand=BPPM) NMR-spektroskopisch untersucht. Es wurde nur eine Spezies im  $^{31}\text{P}$ -NMR detektiert, die als



Katalysator-Substrat-Komplex beschrieben wurde. Gleiches gilt für den analogen PPPM-Komplex <sup>[69b]</sup>.

*Achiwa* et al. und *Brown* et al. untersuchten die Temperaturabhängigkeit von Katalysator-Substrat-Komplexen von Itaconsäure und Derivaten für das Rh-BPPM- und Rh-BZPPM-System <sup>[76]</sup> aber auch für das Rh-DIPAMP-System <sup>[77]</sup>. Die Autoren beobachten für das Substrat Itaconsäure jeweils bei -45°C zunächst die Ausbildung von einem Katalysator-Substrat-Komplex, der sich durch Erwärmen auf Raumtemperatur und anschließendem Herunterkühlen auf die ursprünglichen -45°C irreversibel in einen bzw. zwei andere Komplexe mit deutlich kleineren P-P- sowie P-Rh-Kopplungen umwandelt. Aufgrund der gesunkenen Kopplungskonstanten wurde geschlussfolgert, dass sich nach Äquilibration bei Raumtemperatur aus den ursprünglichen Komplexen mit bidentat koordiniertem Substrat Spezies gebildet haben, bei denen das Substrat über drei Zentren an das Metall koordiniert: die C-C-Doppelbindung, den  $\alpha$ -Carbonylsauerstoff sowie den  $\beta$ -Carbonylsauerstoff.

In <sup>[76]</sup> wird darüber hinaus die Ausbildung von 2:1-Komplexen postuliert, d.h. die Anbindung von 2 Substratmolekülen an ein Rh-Atom über die jeweilige C-C-Doppelbindung.

*Brown* et al. beobachten außerdem eine Entfärbung der Lösung über die Zeit <sup>[77]</sup>, was die Autoren in der Vermutung bestätigt, dass zwei Carbonylfunktionen koordiniert sein müssen.

Im Gegensatz zur Itaconsäure konnten für den Dimethylester keine Hinweise zum Einfluss von basischen Zusätzen auf die Aktivität oder Selektivität gefunden werden.

*Brown* und *Parker* untersuchten auch die Katalysator-Substrat-Komplexe des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes mit Itaconsäuredimethylester. Sie konnten bei -45°C nur eine Spezies detektieren und deren Kopplungskonstanten charakterisieren. Aus der recht großen P-P-Kopplung von 40 Hz schlussfolgern die Autoren die Koordination der C-C-Doppelbindung und des  $\beta$ -Amidsauerstoffs <sup>[77]</sup>.

Die Bildung der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe von Rh-Bisphosphiniten mit Itaconsäuredimethylester sowie der entsprechenden Substratkomplexe des Rh-PropaPHOS wurde durch *Selke* et al. bzw. *Heller* und *Michalik* et al. mittels <sup>31</sup>P-NMR-Spektroskopie untersucht <sup>[78]</sup>. Die Linienformanalyse der Spektren gab jeweils Hinweise darauf, dass die intramolekulare Interkonversion wesentlich schneller abläuft als die intermolekulare Umwandlung.

Für den Rh-DPPP-Komplex wurde durch H/D-Austauschexperimente gezeigt, dass sowohl die Bildung des Katalysator-Substrat-Komplexes als auch die der Rh-Hydrido-Alkyl-Spezies reversibel ist <sup>[79]</sup>.

Dies wurde von *Selke* und *Bargon* et al. mittels der PHIP-NMR-Methode etwa zeitgleich auch für zwei verschiedene Rh-Bisphosphonit-Komplexe nachgewiesen <sup>[80]</sup>.

Die Gruppe um *Reetz* studierte mit Hilfe von DFT-Berechnungen den Mechanismus der enantioselektiven Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit Rh-Komplexen mit monodentaten Binol-basierenden Phosphiten. Laut diesen theoretischen Studien verläuft die Hydrierung nach dem Schlüssel/Schloss-Prinzip <sup>[81]</sup>, was bereits experimentell von den Gruppen um *Evans* und *Heller* für ein  $\alpha$ - bzw. mehrere  $\beta$ -Dehydroaminosäurederivate gefunden wurde <sup>[43,61]</sup>.

Neben der Itaconsäure und dem Dimethylester wurden auch deren Halbeste untersucht. In <sup>[69b]</sup> sind erste NMR-Studien zur Komplexierung des Rh-PPPM-Solvenskomplexes mit dem Substrat  $\alpha$ -Methylitaconat veröffentlicht.

Die entsprechenden Katalysator-Substrat-Komplexe wurden später auch für die Liganden BZPPM und PPM <sup>[76]</sup> sowie für das DIPAMP <sup>[77]</sup> charakterisiert. Es wurden Studien zur Abhängigkeit der Spektren von der Temperatur, der Zeit und von basischen Zusätzen durchgeführt.

In beiden Arbeiten wurde die Zeitabhängigkeit des Verhältnisses der Komplexe beobachtet. Für das  $\beta$ -Methylitaconat wurde außerdem eine Abhängigkeit des Verhältnisses der Substratkomplexe vom Katalysator-Substrat-Verhältnis beobachtet. Der Zusatz von  $\text{NEt}_3$  führt im Fall des  $\beta$ -Methylitaconats zur Ausbildung neuer Komplexe, während der Basenzusatz auf die Komplexe des  $\alpha$ -Analogons offenbar keinen Einfluss hat.

*Helmchen* et al. untersuchten die Kinetik der Hydrierung vom  $\beta$ -Methylitaconat mit einem monodentaten P-O-Liganden auf Binolbasis <sup>[82]</sup>. Sie fanden eine Reaktion nullter Ordnung ohne Induktionsperiode, trotz *in situ*-Präparation des entsprechenden COD-Katalysatorprecursors <sup>[83]</sup>. Die Komplexbildung mit dem Liganden und die anschließende Abhydrierung des Diolefins finden also möglicherweise sehr schnell statt.

## 2. Simulation der Kinetik der enantioselektiven Hydrierung prochiraler Olefine <sup>[56]</sup>

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wurde in jüngster Zeit gefunden, dass entgegen dem klassischen Major/Minor-Konzept (von *Landis* auch als „anti-lock-and-key“ bezeichnet) auch der Major-Substratkomplex zum Überschussenantiomere der asymmetrischen Hydrierung führen kann <sup>[43,45,61,81]</sup>.

In Fortführung der in der Arbeitsgruppe begonnenen theoretischen Betrachtungen <sup>[55]</sup>, deren Ergebnisse in der Einleitung der vorliegenden Arbeit zusammengefasst sind, sollten auf der Basis publizierter Geschwindigkeitskonstanten für die asymmetrische Hydrierung <sup>[34g]</sup> alle prinzipiellen Reaktionsmöglichkeiten für die durch 6 Geschwindigkeitskonstanten charakterisierte Reaktionssequenz nach Schema 3 aufgezeigt und diskutiert werden (Tabelle 2). Mit Hilfe der bekannten Geschwindigkeitskonstanten lassen sich für die zugrunde liegende Reaktionssequenz die Konzentrations-Zeit-Daten aller beteiligten Reaktionspartner durch numerische Lösung des resultierenden Differentialgleichungssystems (siehe Anhang, Kapitel 8.7.1.) bestimmen. <sup>[84]</sup>

Von besonderem Interesse sind dabei die Bedingungen, unter denen das stereochemische Ergebnis entweder nach dem Major/Minor- oder dem das Schlüssel/Schloss-Konzept bestimmt wird sowie der Einfluss des Wasserstoffdruckes auf die Enantioselektivität.

Tabelle 2: Geschwindigkeitskonstanten für die asymmetrische Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester mit Rh[(R,R)-DIPAMP](MeOH)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> aus <sup>[34g]</sup> sowie darauf basierende Geschwindigkeitskonstanten für die in Beispiel 1 und 2 durchgeführten Simulationen. Die k'<sub>2i</sub>-Werte enthalten bereits die Gaslöslichkeit von Wasserstoff in Methanol bei einem Gesamtdruck von 1,0 bar <sup>[85]</sup>.

	k <sub>1min</sub> L/(mol·s)	k <sub>1maj</sub> L/(mol·s)	k <sub>-1min</sub> 1/s	k <sub>-1maj</sub> 1/s	k' <sub>2min</sub> 1/s	k' <sub>2maj</sub> 1/s	[ES <sub>maj</sub> ] / [ES <sub>min</sub> ] (unter Argon)	k <sub>2min</sub> / k <sub>2maj</sub>
[34g]	10600	5300	3,2	0,15	2,3	0,004	91,5 : 8,5	575
Beispiel 1	10600	5300	3,2	0,15	<b>0,004</b>	<b>2,3</b>	91,5 : 8,5	<b>1 : 575</b>
Beispiel 2	10600	5300	<b>2,3</b>	<b>0,004</b>	<b>3,2</b>	<b>0,15</b>	<b>99,6 : 0,4</b>	<b>21,3</b>

Dem ersten zu diskutierenden Beispiel aus Tabelle 2 liegen folgende Überlegungen zugrunde: An der Modellreaktion der Hydrierung von COD/NBD-Gemischen mit kationischen Rh-Komplexen konnte erstmals qualitativ gezeigt werden (UV/vis-spektroskopisch und für nicht zu schnelle Hydrierungen auch NMR-spektroskopisch) <sup>[86]</sup>, dass sich das thermodynamisch determinierte Intermediatverhältnis unter Reaktionsbedingungen komplett umkehrt. Während unter Argon die NBD-Komplexe deutlich stabiler sind, dominieren unter hydrierenden Bedingungen – bei gleicher Konzentration an freien Diolefinen – die COD-Komplexe. Anders ausgedrückt, das thermodynamische und das kinetische Hauptintermediat sind verschieden. Eine solche Umkehr von unter Argon bestimmten Intermediatverhältnissen durch den Wechsel zu Reaktionsbedingungen (also Wasserstoffatmosphäre) wurde in der Diskussion möglicher Reaktionssequenzen für Selektionsprozesse bisher nicht in der Literatur berücksichtigt.



Um zu untersuchen, ob ein solches Verhalten auch bei asymmetrischen Hydrierungen prinzipiell auftreten kann, wurden einfach die Original-Reaktivitäten der Intermediate nach <sup>[34g]</sup> getauscht (Beispiel 1).

Durch die Umkehr der Reaktivitätsverhältnisse bleibt der Reaktivitätsunterschied zwischen den Substratkomplexen prinzipiell erhalten, jedoch ist der Major-Substratkomplex nun der reaktivere und bestimmt nach dem Schlüssel/Schloss-Prinzip dominant die Selektivität. Das thermodynamische Verhältnis der Substratkomplexe ( $H_2$ -Partialdruck = 0) würde sich nicht vom Halpern'schen Originalergebnis unterscheiden, siehe Tabelle 2.

In Abbildung 3 sind die Ergebnisse der numerischen Lösung des Differentialgleichungssystems für das Intermediatverhältnis sowie das Enantiomerenverhältnis jeweils als Funktion des Wasserstoffdruckes dargestellt.

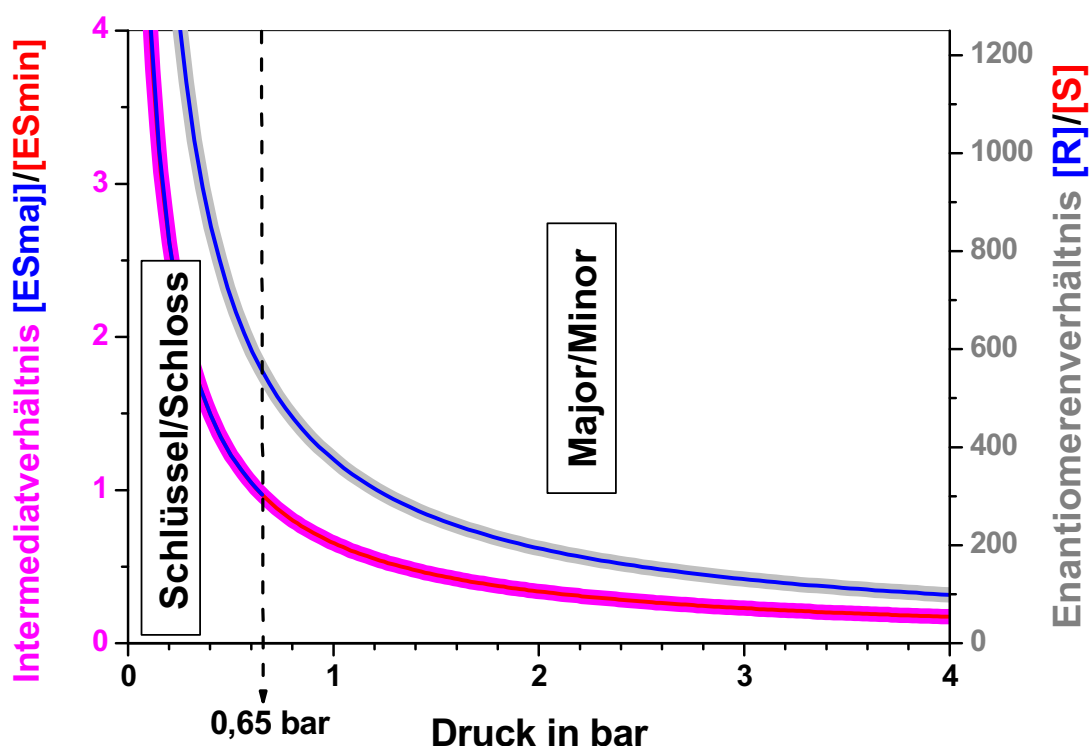


Abbildung 3: Intermediatverhältnis (magenta) und Enantiomerenverhältnis (grau) in Abhängigkeit vom Wasserstoffdruck für Beispiel 1 aus Tabelle 2.

Das Intermediatverhältnis  $ES_{maj}/ES_{min}$  (magenta unterlegte Kurve) nimmt mit steigendem Wasserstoffdruck rapide ab. Während das Verhältnis der Diastereomere unter Argon etwa 9:1 beträgt, ist das Verhältnis der Diastereomere bereits bei einem Druck von 0,65 bar auf 1:1 gesunken, so dass bei noch höheren Drücken das ursprüngliche Major-Diastereomer im Unterschuss vorliegt. Das Enantiomerenverhältnis (grau unterlegte Linie) sinkt mit steigendem Druck, ohne jedoch zu invertieren.

Es ist also unter bestimmten Bedingungen prinzipiell auch möglich, dass man durch Drucksteigerung vom Schlüssel/Schloss-Prinzip zum Major/Minor-Konzept gelangt <sup>[87]</sup>. Dabei würde sich, trotz der drastischen Veränderung im Intermediatverhältnis, makroskopisch an der Enantioselektivität nur wenig ändern. Dieses Beispiel zeigt anschaulich, dass sich ein umfassendes Verständnis für die Selektivität derartiger Katalysen allein aus der makroskopischen Selektivität in Abhängigkeit verschiedener äußerer Einflussfaktoren wie beispielsweise dem Wasserstoffdruck *nicht* ableiten lässt. Um die Systeme wirklich zu verstehen, sind weitere Informationen erforderlich, mindestens noch das Intermediatverhältnis, allerdings unter

katalytischen Reaktionsbedingungen und nicht, wie üblich, unter thermodynamischen Bedingungen, sprich unter Argon.

Bei den in Beispiel 1 diskutierten Ergebnissen wurde das Gleichgewicht des reaktiveren Intermediates mit steigendem Wasserstoffpartialdruck stärker gestört als das vorgelagerte Gleichgewicht zum weniger reaktiven diastereomeren Substratkomplex. Dies ist aber keine zwingende Notwendigkeit. Wird das Gleichgewicht zum weniger reaktiven Intermediat mit steigendem Druck stärker gestört, gelangt man zu Fällen, bei denen die Enantioselektivität mit steigendem Druck steigen sollte. Um ein solches Verhalten zu demonstrieren sind in Tabelle 2 als Beispiel 2 für jeden Reaktionskanal die Originalwerte *Halperns* für  $k_{-1i}$  und  $k_{2i}$  jeweils vertauscht. Unter thermodynamischen Bedingungen ist damit das Major-Intermediat noch dominanter, der Reaktivitätsunterschied zwischen den diastereomeren Substratkomplexen ist allerdings deutlich kleiner als in den anderen Beispielen <sup>[88]</sup>. Für die prinzipielle Diskussion ist dies jedoch ohne Belang.

In Abbildung 4 sind das Intermediatverhältnis sowie das Enantiomerenverhältnis jeweils als Funktion des Wasserstoffdruckes dargestellt.

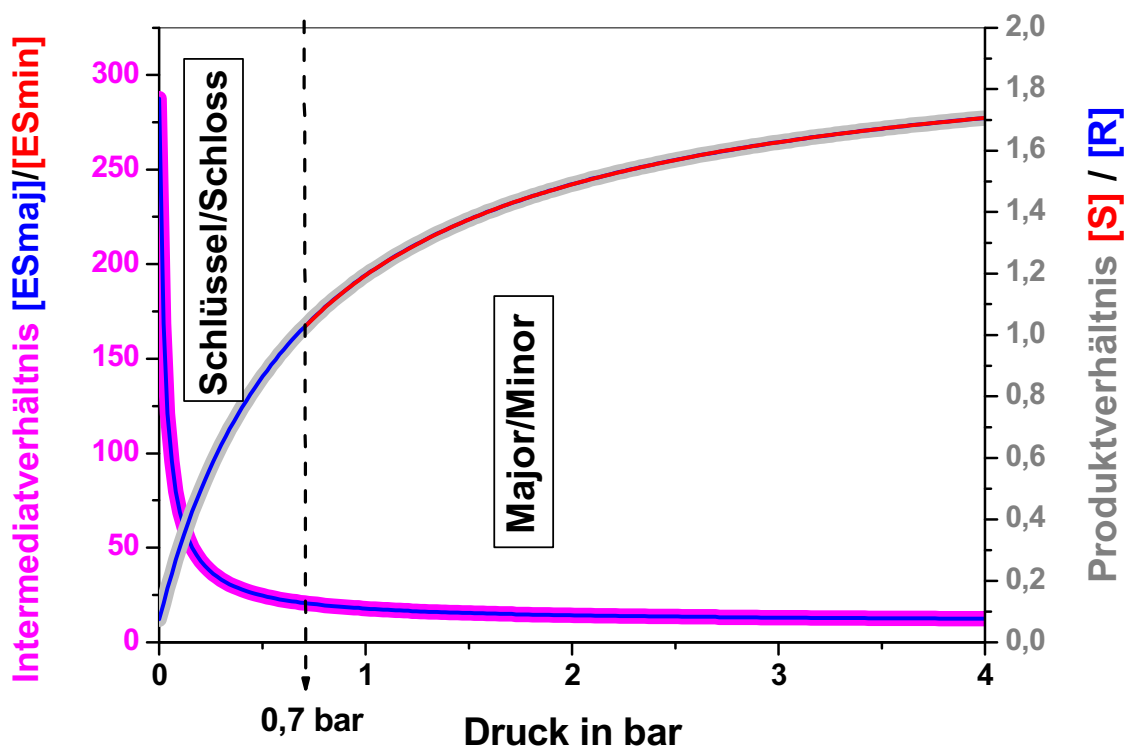


Abbildung 4: Intermediatverhältnis (magenta) und Enantiomerenverhältnis (grau) in Abhängigkeit vom Wasserstoffdruck für Beispiel 2 aus Tabelle 2.

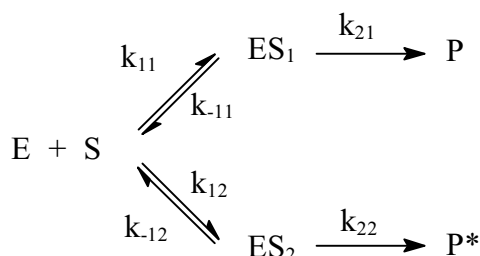
Mit steigendem Wasserstoffdruck sinkt das Intermediatverhältnis. Gleichzeitig steigt das Verhältnis von (*S*)- zu (*R*)-Produkt.

Bei Drücken < 0,7 bar gilt das Schlüssel/Schloss-Prinzip, obwohl eigentlich der Minor-Substratkomplex reaktiver ist. Ursache für dieses Verhalten ist, dass das Intermediatverhältnis über das Reaktivitätsverhältnis dominiert. Bei einem Druck von ca. 0,7 bar kompensieren sich beide die Selektivität bestimmenden Faktoren, so dass ein Racemat resultiert. Eine weitere Drucksteigerung führt zu einer Umkehr der Enantioselektivität und somit wieder zum klassischen Major/Minor-Konzept, da nun das Reaktivitätsverhältnis den entscheidenden Einfluss auf die Produktchiralität hat. Würde man den Druck erst ab 1 bar, d.h. wie üblich ab Normaldruck, kontinuierlich erhöhen, so würde man makroskopisch eine steigende Enantioselektivität

mit steigendem Druck beobachten, obwohl das Major/Minor-Konzept gültig ist. Auch diese Möglichkeit wurde in der Literatur bisher nicht in Betracht gezogen.

Eine Erhöhung der Selektivität mit steigendem Wasserstoffdruck ist in der Literatur beschrieben<sup>[89]</sup>, jedoch bisher nicht verstanden<sup>[90]</sup> und könnte im dargestellten Verhalten seine Ursache haben. Das Beispiel zeigt weiterhin, dass es prinzipiell *nicht* möglich ist, aus einer Selektivitätssteigerung mit steigendem Druck das Major/Minor-Prinzip automatisch auszuschließen. Vielmehr zeigt der Vergleich mit den von *Heller* erhaltenen Ergebnissen aus<sup>[55]</sup>, dass sowohl im Rahmen des Schlüssel/Schloss- als auch des Major/Minor-Konzeptes eine Selektivitätssteigerung mit steigendem Druck möglich ist.

Im folgenden Teil werden für die in Schema 3 gezeigte Reaktionssequenz alle prinzipiell möglichen Varianten für die Verhältnisse der Geschwindigkeitskonstanten kurz abgeleitet und erläutert. Da die Indizierung bezüglich Major/Minor vom konkreten Katalysatorsystem bzw. der Chiralität des selektionsinduzierenden Liganden sowie von den experimentellen Bedingungen wie Lösungsmittel und Temperatur abhängt, bezieht sich die anschließende Diskussion ausschließlich auf das in Schema 4 gezeigte allgemeine Modell, siehe auch<sup>[91]</sup>.



Schema 4: Allgemeines Selektionsmodell für die asymmetrische Hydrierung mit einem  $C_2$ -symmetrischen, selektionsinduzierenden Chelatliganden nach<sup>[91]</sup>: E = Solvenskomplex, S = prochirales Olefin,  $\text{ES}_i$  = diastereomere Substratkomplexe, P,  $\text{P}^*$  = enantiomere Produkte.

Wie bereits in der Einleitung gezeigt, ist das Major/Minor-Konzept durch drei Ungleichungen eindeutig zu beschreiben, Gleichung (2). Zur Beschreibung aller prinzipiellen Möglichkeiten ist neben dem Reaktivitätsverhältnis und dem stationären Verhältnis der Intermediate das Verhältnis dieser beiden die Enantioselektivität bestimmenden Faktoren zueinander von Bedeutung.

Für eine feststehende Chiralität im selektionsinduzierenden Liganden resultieren vier verschiedene prinzipielle Möglichkeiten für die entsprechenden Verhältnisse, die in zusammengefasst sind.

Davon ausgehend, dass ein Intermediat reaktiver ist, gibt es für das Intermediatverhältnis genau zwei Varianten. Entweder ist das reaktivere Intermediat auch in größerer (Fall 1 und 2) oder aber in kleinerer Konzentration (Fall 3 und 4) in Lösung als der diastereomere Substratkomplex. Für jedes dieser Beispiele gibt es nun wiederum zwei Möglichkeiten, entweder das Reaktivitätsverhältnis dominiert über das Intermediatverhältnis (Fall 2 sowie 4) oder umgekehrt, das Konzentrationsverhältnis dominiert über das Reaktivitätsverhältnis (Fall 1 sowie 3).

Reaktivitätsverhältnis	Intermediatverhältnis	Produktverhältnis	Prinzip	Fall
$k_{21} > k_{22}$ $ES_1 > ES_2$ $k_{21}/k_{22} < ES_1/ES_2$ $P > P^*$	$ES_1 > ES_2$ $k_{21}/k_{22} < ES_1/ES_2$ $P > P^*$	$ES_1 > ES_2$ $k_{21}/k_{22} < ES_1/ES_2$ $P > P^*$	Schlüssel/Schloss	1
$k_{21} > k_{22}$ $ES_1 > ES_2$ $k_{21}/k_{22} > ES_1/ES_2$ $P > P^*$	$ES_1 > ES_2$ $k_{21}/k_{22} > ES_1/ES_2$ $P > P^*$	$ES_1 > ES_2$ $k_{21}/k_{22} > ES_1/ES_2$ $P > P^*$	Schlüssel/Schloss	2
$k_{21} > k_{22}$ $ES_1 < ES_2$ $k_{21}/k_{22} < ES_2/ES_1$ $P^* > P$	$ES_1 < ES_2$ $k_{21}/k_{22} < ES_2/ES_1$ $P^* > P$	$ES_1 < ES_2$ $k_{21}/k_{22} < ES_2/ES_1$ $P^* > P$	Schlüssel/Schloss	3
$k_{21} > k_{22}$ $ES_1 < ES_2$ $k_{21}/k_{22} > ES_2/ES_1$ $P > P^*$	$ES_1 < ES_2$ $k_{21}/k_{22} > ES_2/ES_1$ $P > P^*$	$ES_1 < ES_2$ $k_{21}/k_{22} > ES_2/ES_1$ $P > P^*$	Major/Minor	4
<div> <div></div> <div>zunehmende Gleichgewichtsstörung nach <math>ES_2</math> mit steigendem Druck</div> <div>zunehmende Gleichgewichtsstörung nach <math>ES_1</math> mit steigendem Druck</div> <div>Umkkehr des Intermediatverhältnisses</div> </div>				
$k_{22} > k_{21}$ $ES_2 < ES_1$ $k_{22}/k_{21} > ES_1/ES_2$ $P^* > P$	$ES_2 < ES_1$ $k_{22}/k_{21} > ES_1/ES_2$ $P^* > P$	$ES_2 < ES_1$ $k_{22}/k_{21} > ES_1/ES_2$ $P^* > P$	Schlüssel/Schloss	4'
$k_{22} > k_{21}$ $ES_2 < ES_1$ $k_{22}/k_{21} < ES_1/ES_2$ $P > P^*$	$ES_2 < ES_1$ $k_{22}/k_{21} < ES_1/ES_2$ $P > P^*$	$ES_2 < ES_1$ $k_{22}/k_{21} < ES_1/ES_2$ $P > P^*$	Schlüssel/Schloss	3'
$k_{22} > k_{21}$ $ES_2 > ES_1$ $k_{22}/k_{21} > ES_2/ES_1$ $P^* > P$	$ES_2 > ES_1$ $k_{22}/k_{21} > ES_2/ES_1$ $P^* > P$	$ES_2 > ES_1$ $k_{22}/k_{21} > ES_2/ES_1$ $P^* > P$	Schlüssel/Schloss	2'
$k_{22} > k_{21}$ $ES_2 > ES_1$ $k_{22}/k_{21} < ES_2/ES_1$ $P^* > P$	$ES_2 > ES_1$ $k_{22}/k_{21} < ES_2/ES_1$ $P^* > P$	$ES_2 > ES_1$ $k_{22}/k_{21} < ES_2/ES_1$ $P^* > P$	Major/Minor	1'
<div> <div></div> <div>zunehmende Gleichgewichtsstörung nach <math>ES_2</math> mit steigendem Druck</div> <div>zunehmende Gleichgewichtsstörung nach <math>ES_1</math> mit steigendem Druck</div> <div>Umkkehr des Intermediatverhältnisses</div> </div>				

zunehmende Gleichgewichtsstörung nach  $ES_2$  mit steigendem Druck

zunehmende Gleichgewichtsstörung nach  $ES_1$  mit steigendem Druck

Umkkehr des Intermediatverhältnisses

Schema 5: Prinzipielle Reaktionssequenzen für das in Schema 4 gezeigte Selektionsmodell.

Ist ein Intermediat reaktiver *und* dominant in Lösung, resultiert immer das Schlüssel/Schloss-Prinzip für die Enantioselektivität. Dabei ist es egal, ob das Reaktivitätsverhältnis (Fall 2) oder das Intermediatverhältnis (Fall 1) dominiert. Ist dagegen das dominante Intermediat weniger reaktiv so resultiert – und zwar nur wenn auch das Reaktivitätsverhältnis größer ist als das Intermediatverhältnis – das ausführlich diskutierte Major/Minor-Konzept (Fall 4). Ist allerdings das Reaktivitätsverhältnis kleiner als das Intermediatverhältnis, so gelangt man wieder zum Schlüssel/Schloss-Prinzip (Fall 3).

Ein weiteres wesentliches Merkmal der verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten ist folgendes. Wie die ausführliche Diskussion der Beispiele 1 und 2 aus Tabelle 2 gezeigt haben, gibt es offensichtlich auch die Möglichkeit – beispielsweise durch Änderung des Wasserstoffpartialdruckes – zwischen den verschiedenen Varianten zu wechseln. Für derartige „Übergänge“ zwischen den Reaktionsvarianten muss man prinzipiell zwei Möglichkeiten unterscheiden: entweder geht der Übergang mit einer Inversion der stationären Intermediatverhältnisse einher oder nicht.

Die Betrachtung von zeigt überraschenderweise, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des in der Literatur vieldiskutierten Major/Minor-Konzeptes rein statistisch nur 25% beträgt und diese damit deutlich kleiner ist als die für das Auftreten des Schlüssel/ Schloss-Prinzips (75%)!

### Zusammenfassung

Die Befunde der Simulationen zeigen: Selektivität als kinetisches Phänomen ist das Ergebnis der Differenzierung zwischen verschiedenen Reaktionskanälen. Folglich ist Selektivität als eine relativierende Größe zwischen diesen Reaktionskanälen aufzufassen. Diese Feststellung hat zur Konsequenz, dass man für die Erklärung der Ursachen von Selektivität die einzelnen Reaktionskanäle in ihrer Gesamtheit miteinander vergleichen muss. Es ist also keinesfalls erschöpfend möglich, aus Vergleichen von berechneten Aktivierungsenergien einzelner Teilschritte die Quelle für die makroskopisch zu beobachtende Selektivität sicher zu bestimmen.

Die Gesamtheit der einzelnen Reaktionskanäle wird dabei nicht nur durch die Chiralität eines selektionsinduzierenden Liganden – als intrinsisches Potential eines Katalysatorsystems – sondern auch durch *äußere* Parameter wesentlich mitbestimmt. Dabei kommt gerade dem bisher leider oft vernachlässigten Intermediatverhältnis unter katalytischen Bedingungen eine zentrale Stellung zu, da es einerseits als erste Selektionsebene die makroskopisch erzielbare Selektivität mitbestimmt und andererseits sehr empfindlich gerade von äußeren Parametern abhängen kann.

### 3. Mechanistische Beiträge zur enantioselektiven Hydrierung von $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten

Für die in dieser Arbeit durchgeführten experimentellen Untersuchungen wurde der Komplex  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  als standardmäßig angewendetes Katalysatorsystem ausgewählt <sup>[92]</sup>. Im Folgenden sind die Gründe hierfür aufgezählt:

1. Der Katalysator zeigt in vielen Fällen der enantioselektiven Hydrierung prochiraler Olefine wie z.B. bei Dehydroaminosäurederivaten gute Aktivitäten und Selektivitäten. Er ist außerdem ein häufig angewendetes System für mechanistische Untersuchungen zur asymmetrischen Hydrierung.
2. Der Rh-DIPAMP-Komplex ist einer der wenigen homogenen Katalysatoren, die industriell Anwendung gefunden haben.
3. In unserer Arbeitsgruppe haben wir viel Erfahrung mit dem Katalysator, wodurch relevante NMR-spektroskopische Daten verschiedener Komplexe bekannt sind.
4. Mit den in der Gruppe um *Heller* untersuchten  $\alpha$ - und  $\beta$ -Acylaminoacrylaten konnten durch  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen in der Regel die Signale der beiden diastereomeren Substratkomplexe gefunden und häufig Katalysator-Substrat-Komplexe isoliert werden, was eine mechanistische Diskussion wesentlich erleichtert und unterstützt.

Die folgende Tabelle 3 bietet eine Zusammenstellung uns bekannter  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopischer Daten verschiedener Komplexe des Rh-DIPAMP-Systems <sup>[93]</sup>.

Tabelle 3:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Daten uns bekannter Spezies vom Rh-DIPAMP-Katalysatorsystem in Methanol- $d_4$  (soweit nicht anders beschrieben).

Spezies	$\delta$ [ppm]	$J_{\text{P-Rh}}$ [Hz]	$J_{\text{P-P}}$ [Hz]	Ref.
$[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{NBD})]\text{BF}_4$	49,8	148,6	-	[94]
$[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$	81,2	208,0	-	[95]
$[\text{Rh}(\text{DIPAMP})_2]\text{BF}_4$	55,2	136,2	-	[94,96]
$[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{BF}_4]_2$	80,6 / 71,5	- <sup>[97]</sup> / 198,3	36,1	[98]
	80,7 / 73,8	- <sup>[97]</sup> / 202,8	37,9	
	81,8 / 74,5	- <sup>[97]</sup> / 202,8	35,5	
$[\text{Rh}_3(\text{DIPAMP})_3(\mu_3\text{-OMe})_2]\text{BF}_4$	73,0	202,5	-	[99]
$[\text{Rh}_3(\text{DIPAMP})_3(\mu_3\text{-OMe})(\mu_3\text{-OH})]\text{BF}_4$	75,8 / 73,3	194,4 / 207,9	50,6	[99]
$[\text{Rh}_3(\text{DIPAMP})_3(\mu_3\text{-OH})_2]\text{BF}_4$	75,5	200,0	-	[99,100]

Als Katalysator-Precursor wird der NBD-Komplex des Rh-DIPAMP-Katalysators verwendet. Das Diolefin wird anschließend durch 20 Minuten Hydrierung in Methanol entfernt. Dabei bilden sich in Lösung der Lösungsmittelkomplex aber auch verschiedene aromatenverbrückte dimere Spezies. Die Verbrückung kann prinzipiell über zwei Phenylgruppen, zwei *o*-Anisylgruppen (wird nicht im NMR gefunden) oder gemischt über eine Phenyl- und eine *o*-Anisylgruppe erfolgen <sup>[98]</sup>. Der Solvenskomplex <sup>[101]</sup> und die arylverbrückten Dimere stehen im

Gleichgewicht. Je konzentrierter eine Lösung ist, umso größer ist auch der Anteil der dimeren Spezies <sup>[98]</sup>. Wird der Solvenskomplex des Rh-DIPAMP-Katalysators mit einer Base versetzt, so wird eine trinukleare Spezies gebildet. Hierbei sind verschiedene  $\mu_3$ -verbrückende Liganden möglich <sup>[99]</sup>.

### 3.1. Substratkomplexe des [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> mit (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester

#### Kinetik der asymmetrischen Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester

Die asymmetrische Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester mit [Rh((R,R)-DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> wurde sowohl in der Gruppe von *Halpern* <sup>[34g]</sup> als auch durch *Preetz* <sup>[99]</sup> kinetisch untersucht. Die Hydrierung verläuft nach *Michaelis-Menten*-Kinetik. Man findet bereits bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von < 1:100 eine Reaktion nullter Ordnung mit einem Wasserstoffverbrauch von 1,9 mL/min. Die Enantioselektivität der Hydrierung beträgt unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup> laut *Preetz* 96%, laut *Halpern* et al. 94% (S).

Aufgrund der umfassenden vorhandenen Daten wurden keine zusätzlichen kinetischen Studien zu dieser Hydrierung durchgeführt.

#### Untersuchungen zur thermodynamischen Stabilität der gebildeten Katalysator-Substrat-Komplexe

Der Komplex [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> reagiert mit dem (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester (MAC) unter Bildung von zwei diastereomeren Substratkomplexen [Rh(DIPAMP)(MAC)]<sub>maj</sub><sup>+</sup> und [Rh(DIPAMP)(MAC)]<sub>min</sub><sup>+</sup>. Die Bruttostabilitätskonstante der Substratkomplexe berechnet sich wie folgt (Gleichung (3)):

$$K^* = \frac{[\text{Rh(DIPAMP)(MAC)}]_{\text{maj}}^+ + [\text{Rh(DIPAMP)(MAC)}]_{\text{min}}^+}{[\text{Rh(DIPAMP)(MeOH)}_2]^+ \cdot [\text{MAC}]}$$

$$K^* = K_{\text{maj}}^* + K_{\text{min}}^* = \frac{k_{1\text{maj}}}{k_{-1\text{maj}}} + \frac{k_{1\text{min}}}{k_{-1\text{min}}} \quad (3)$$

Einsetzen der von *Landis* und *Halpern* in <sup>[34g]</sup> ermittelten Geschwindigkeitskonstanten für das System in Gleichung (3) ergibt für  $K^*$  einen Wert von  $3,86 \cdot 10^4$  L/mol.

Dieser Wert demonstriert die beträchtliche Stabilität als Summe der individuellen Stabilitätskonstanten der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe des Rh-DIPAMP-Katalysators mit dem Substrat. In ihrer Arbeit haben *Landis* und *Halpern* die Bruttostabilitätskonstante mit Hilfe der UV/vis-Spektroskopie auch experimentell bestimmt. Sie liegt bei  $(3,7 \pm 0,9) \cdot 10^4$  L/mol und entspricht dem oben berechneten Wert innerhalb der in der Arbeit angegebenen Fehlergrenzen <sup>[34g]</sup>.

Ausgehend von der oben berechneten Bruttostabilitätskonstante kann der Anteil des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes für verschiedene Substratkonzentrationen berechnet werden <sup>[103]</sup>.

Die Konzentration des Solvenskomplexes kann nach der in Gleichung (4) gezeigten generell gültigen quadratischen Gleichung ermittelt werden <sup>[104]</sup>.



$$E_{\text{eq},2} = -\frac{K^* \cdot (S_0 - E_0) + 1}{2 \cdot K^*} \pm \sqrt{\left(\frac{K^* \cdot (S_0 - E_0) + 1}{2 \cdot K^*}\right)^2 + \frac{E_0}{K^*}} \quad (4)$$

Für das Rhodium-Substrat-Verhältnis von 2:1 bei einer Gesamtkonzentration an Rhodium-Verbindungen von 0,0286 mol/L (0,02 mmol Katalysator in 0,7 mL Methanol- $d_4$ ) erhält man für die Konzentration des Solvenskomplexes im Gleichgewicht  $E_{\text{eq}}$  einen Wert von 0,0144 mol/L. Diese Konzentration entspricht 50,3% des vorhandenem Rhodiums. Die restlichen 49,7% liegen demnach in Form der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe vor.

Die Berechnung für die äquimolar zusammengesetzte Lösung führt nach Gleichung (4) zu einer Konzentration von  $8,73 \cdot 10^{-4}$  mol/L für den Solvenskomplex nach Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichtes. Dies entspricht 3,1% des gesamten in Lösung befindlichen Rhodiums. Die verbleibenden 96,1% des Rhodiums können den beiden diastereomeren Substratkomplexe zugeordnet werden.

Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit Hilfe der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie geprüft. Abbildung 5 zeigt die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der jeweils rot gefärbten methanolischen Lösungen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester bei verschiedenen Katalysator-Substrat-Verhältnissen <sup>[105]</sup>.

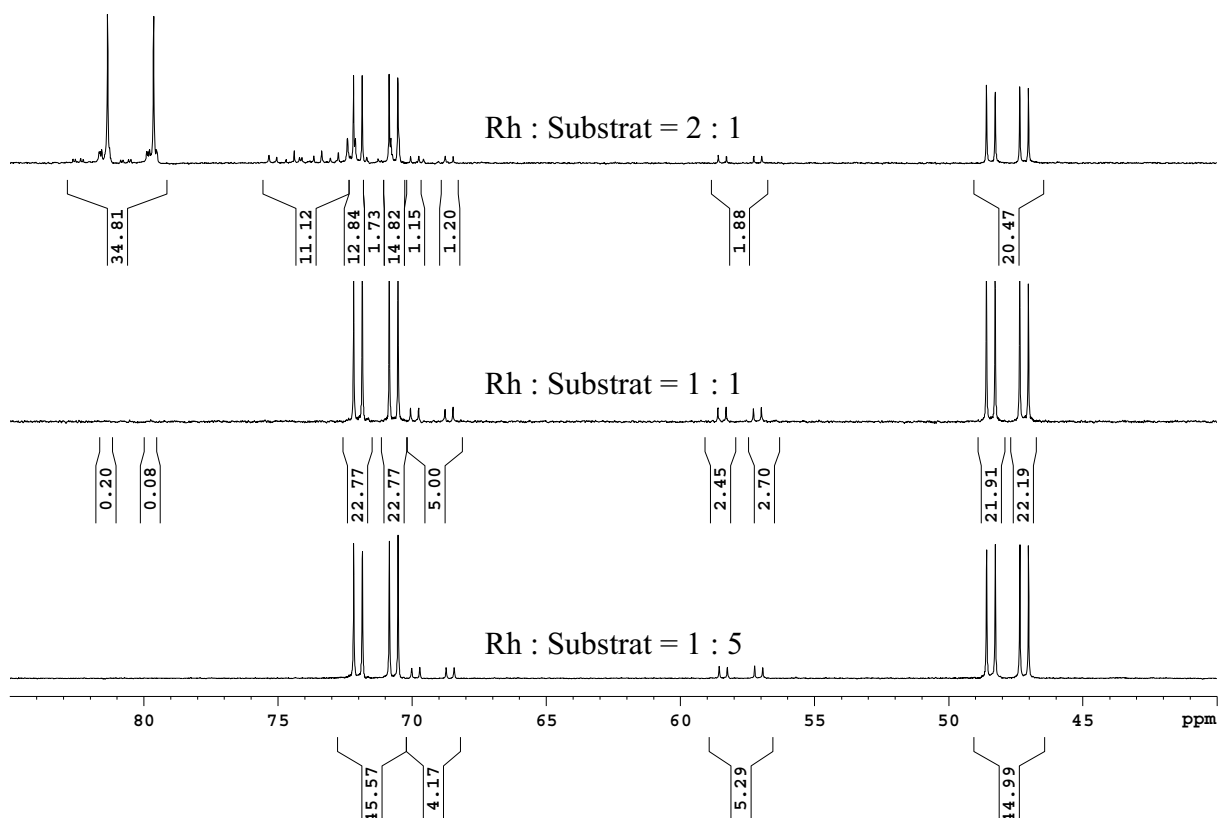


Abbildung 5:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester bei verschiedenen Katalysator-Substrat-Verhältnissen in  $\text{MeOH}-d_4$ .

Bei einem Verhältnis von Rh:Substrat = 2:1 findet man die zwei Rh-DIPAMP-Substratkomplexe, die etwa 50% des in Lösung befindlichen Rhodiums ausmachen. Die übrigen Signale



können dem Solvenskomplex und den arylverbrückten Rh-DIPAMP-Dimeren zugeordnet werden <sup>[98]</sup>. Dies entspricht dem oben berechneten Wert und bestätigt die hohe thermodynamische Stabilität der Katalysator-Substrat-Komplexe.

Das <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum, bei dem das Rh-Substrat-Verhältnis 1:1 beträgt, zeigt einen sehr geringen Anteil des Solvenskomplexes von etwa 0,3%, der sogar niedriger liegt als der berechnete Anteil. Die restlichen 99,7% der Signalintensität verteilen sich auf die diastereomeren Substratkomplexe im Verhältnis von etwa 9:1. Auch hier spiegelt sich also in Analogie zu den berechneten Werten die hohe Stabilität der gebildeten Komplexe wieder.

Im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum bei fünffachem Substratüberschuss findet man erwartungsgemäß ausschließlich die Signale der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe, deren Verhältnis wiederum etwa 9:1 beträgt <sup>[106]</sup>.

Eine Wiederholungsmessung der NMR-Probe mit einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 nach vier Tagen beweist die Langzeitstabilität der Komplexe. Das Spektrum ist identisch zum zeitnah <sup>[107]</sup> gemessenen <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum (siehe Anhang, Abbildung 89).

#### Isolierung und Charakterisierung eines Katalysator-Substrat-Komplexes

Obwohl die Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester mit dem Rh-DIPAMP-System eine der am intensivsten studierten enantioselektiven Hydrierungen ist, konnte bisher keines der Intermediate durch Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert werden. Im Rahmen dieser Arbeit gelang die Isolierung von Einkristallen des Substratkomplexes mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator aus 2-Propanol und deren Charakterisierung mittels Röntgenkristallstrukturanalyse (Abbildung 6).

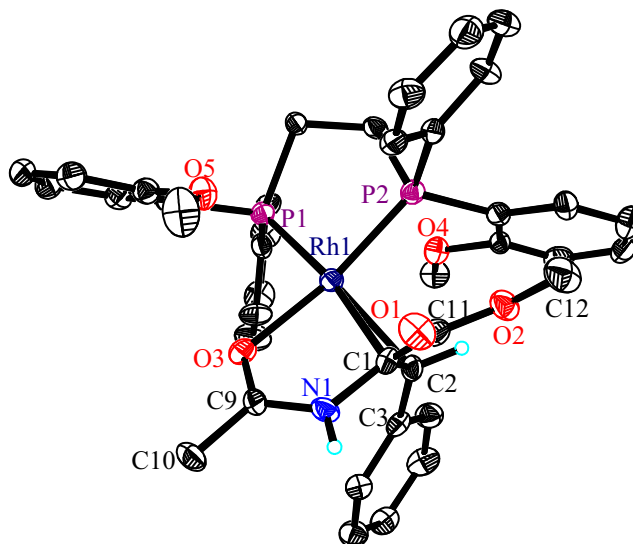


Abbildung 6: Röntgenkristallstrukturanalyse von  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$ . Die Elipsoide entsprechen 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Das  $\text{BF}_4$ -Anion und das eingelagerte 2-Propanol-Molekül sowie die Mehrzahl der Wasserstoffatome wurden aus Übersichtsgründen weggelassen. Ausgewählte Abstände und Winkel sowie Details zur Struktur finden sich im Anhang, Kapitel 8.6.2..

Das Substrat ist über die C-C-Doppelbindung sowie den Sauerstoff der Acetylgruppe an das Rhodium koordiniert. Dies entspricht dem erwarteten und bereits für andere Komplexe von  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten gefundenen Koordinationsmodus <sup>[34b,c,h,42]</sup>. Die Abstände der

Methoxygruppen des Liganden zum Rhodium betragen 3,00 Å bzw. 3,73 Å und sind damit außerhalb des Kovalenzradius für eine Rh-O-Bindung<sup>[108]</sup>.

Landis und Halpern haben in<sup>[34g]</sup> anhand von kinetischen Messungen gezeigt, dass die Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester nach dem Major/Minor-Konzept abläuft.

Die Addition von Wasserstoff von der Rhodium-Seite an das koordinierte Substrat würde formal zum (R)-Produkt führen. Bei der enantioselektiven Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester in MeOH bei 25°C unter Atmosphärendruck erhält man aber das (S)-Produkt im Überschuss (ee = 96%<sup>[99]</sup>). Dies entspräche in Übereinstimmung mit Landis und Halpern<sup>[34g]</sup> dem Major/Minor-Konzept, sofern das Major-Diastereomer isoliert wurde.

#### Korrelation des isolierten Komplexes mit den <sup>31</sup>P-NMR-Signalen

Mit Hilfe der Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie sollte dieser prinzipiell bekannte Befund untermauert werden. Analog zu den von uns in<sup>[42,61]</sup> durchgeführten Untersuchungen wurden die isolierten diastereomerenreinen Kristalle des Katalysator-Substrat-Komplexes bei -80°C gelöst und zeitnah<sup>[107]</sup>, beginnend bei -80°C, bei verschiedenen Temperaturen vermessen (Abbildung 7).

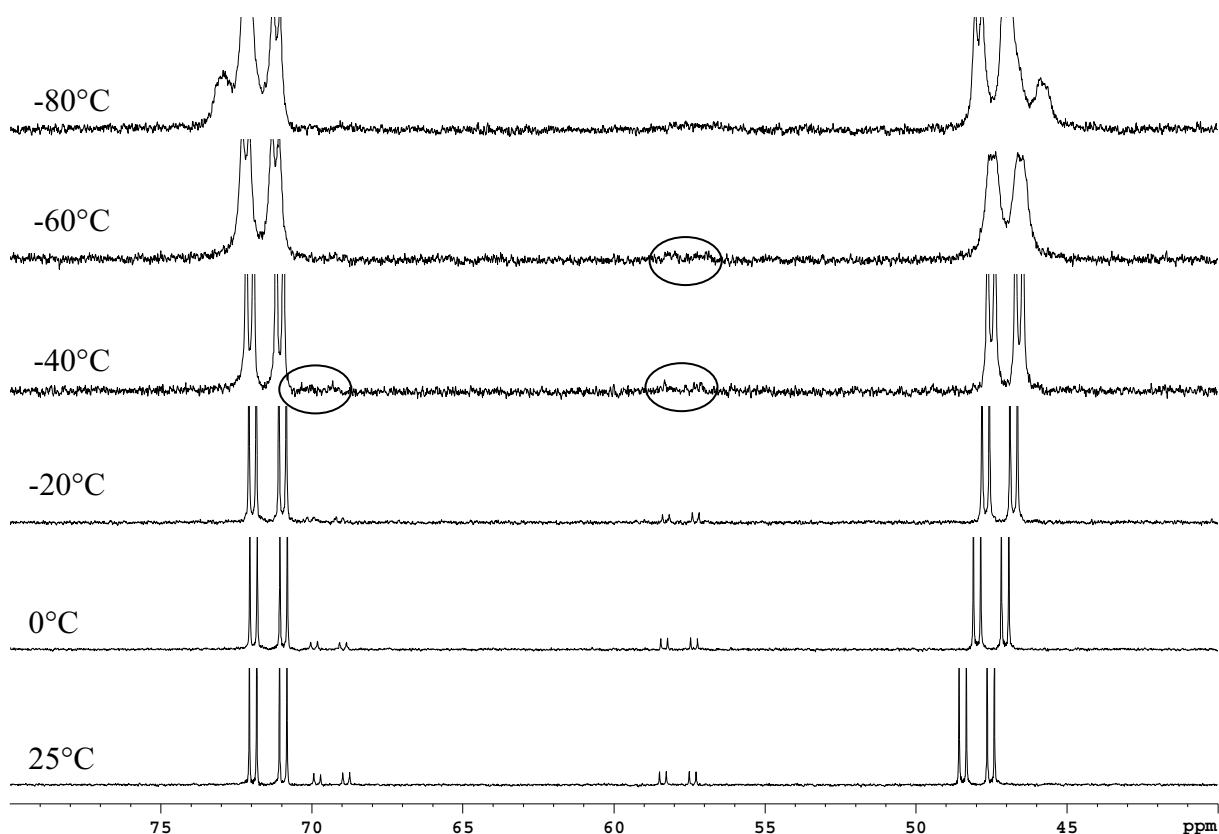


Abbildung 7: <sup>31</sup>P-NMR der bei -80°C aufgelösten Einkristalle von [Rh(DIPAMP)((Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester)]BF<sub>4</sub> bei unterschiedlichen Temperaturen, beginnend bei -80°C.

Bei -80°C sieht man ausschließlich die Signale des Major-Substratkomplexes, die analog zu dem in<sup>[42a]</sup> untersuchten  $\alpha$ -Acylaminoacrylat bei tiefer Temperatur aufspalten<sup>[109]</sup>. Ab -60°C sind die Signale des Minor-Diastereomers angedeutet, ab -40°C sind die Signale des Minor-Substratkomplexes zweifelsfrei nachzuweisen (siehe Markierung).

Beim erneuten stufenweisen Herunterkühlen der inzwischen äquilibrierten Lösung (siehe Anhang, Abbildung 90) erhält man im Prinzip die gleichen Spektren wie in Abbildung 7.

Unglücklicherweise ist das Minor-Diastereomer bei  $-60^{\circ}\text{C}$  sowie  $-80^{\circ}\text{C}$  nicht mehr zweifelsfrei nachweisbar <sup>[110]</sup>. Damit kann der mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierte Katalysator-Substrat-Komplex nicht eindeutig einem der beiden im NMR nachgewiesenen Diastereomere zugeordnet werden, da die Äquilibration zwischen den Katalysator-Substrat-Komplexen offenbar bereits bei der Temperatur eintritt, bei der auch das Minor-Diastereomer erstmals nachgewiesen werden kann. Die Methode des Ausfrierens der Äquilibration der Diastereomere unter Anwendung von Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie ist daher im vorliegenden Fall zur Korrelation der Struktur mit einem der Signalsätze nicht geeignet.

#### Lösungs- und Festkörper-CD-Spektroskopie von $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$

Da mittels Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie keine Korrelation zwischen dem charakterisierten Komplex und einem der Signalsätze im  $^{31}\text{P}$ -NMR möglich war, stellt sich die Frage nach alternativen Methoden zur Klärung des Problems.

Eine Möglichkeit ist die Korrelation von Festkörper-CD-Spektren mit dem Lösungs-CD-Spektrum im Lösungsmittel, in dem die Hydrierung stattfindet.

Hierbei ist analog zur UV/Vis-Spektroskopie das *Lambert-Beer*'sche Gesetz in abgewandelter Form für einen großen Konzentrationsbereich gültig <sup>[111]</sup>, wobei sich für ein System mit zwei Diastereomeren Gleichung (5) ergibt.  $\Delta A_{\lambda}$  ist hierbei der gemessene CD-Effekt.

$$\Delta A_{\lambda} = \Delta \epsilon_{1\lambda} \cdot c_1 \cdot d + \Delta \epsilon_{2\lambda} \cdot c_2 \cdot d \quad (5)$$

$\Delta$  = Differenz,  $A$  = Absorption,  $\epsilon$  = Extinktionskoeffizient,  $\lambda$  = Wellenlänge,  $c$  = Konzentration,  $d$  = Schichtdicke.

*Bosnich* und *Harrowfield* konnten Anfang der 70er Jahre am Beispiel von  $\text{Co(III)}$ -Polyaminkomplexen zeigen, dass Festkörper-CD-Spektroskopie in KBr-Presslingen geeignet ist, um das „hypothetische Gasphasenspektrum“ ohne gravierende „Lösungsmittelleffekte“ wiederzugeben <sup>[112]</sup>.

Diese Methode wurde schließlich von *Bosnich* und *Halpern* et al. zur Zuordnung eines isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes des Typs  $[\text{Rh}(\text{CHIRAPHOS})((Z)\text{-(N)-Acetylaminozimtsäureethylester})]\text{BF}_4$  zum Major-Diastereomer angewendet <sup>[34e]</sup>. Da im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum nur ein Komplex nachweisbar war, schlussfolgerten die Autoren aus dem nahezu identischen Verlauf der CD-Spektren in Lösung sowie KBr, dass der isolierte Komplex dem in Lösung dominanten Komplex entsprechen sollte.

Das Problem der Methode ist jedoch, dass der CD-Effekt des Minor-Diastereomers nicht bekannt ist. Theoretisch besteht die – wenn auch unwahrscheinliche – Möglichkeit, dass die CD-Spektren der zwei Diastereomere sich sehr ähneln, was eine Zuordnung unmöglich machen würde. Darüber hinaus wäre es prinzipiell auch denkbar, dass der Beitrag des Minor-Diastereomers zum Lösungsspektrum deutlich größer ist als der des Major-Diastereomers. *Bosnich* und *Halpern* et al. selbst äußerten entsprechende Bedenken, machten aber deutlich, dass diese höchstwahrscheinlich unbegründet sind <sup>[34e, 113]</sup>.

Trotz der genannten Einschränkungen scheint die Methode das Potential zur Korrelation eines isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes zu einem der möglichen Intermediate zu besitzen.

Die Lösungs- und Festkörper-CD-Spektroskopie sollte auch für das System  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $(Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminozimtsäuremethylester}$  angewendet werden können. Bei diesem System ist das Verhältnis der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe bei Raumtemperatur in Methanol etwa 9:1, weshalb im Gegensatz zu dem von *Bosnich* und *Halpern* et al. untersuchten Beispiel <sup>[34e]</sup> keine identischen Spektren zu erwarten sind, da der Minor-Anteil in Lösung mit 11% nicht zu vernachlässigen ist.

Für die Festkörperspektren wurden etwa 0,001 mmol des isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes in Form von diastereomerenreinen Einkristallen und 200 mg wasserfreies KBr in einer Glovebox unter Argon verrieben, direkt anschließend jeweils gepresst und gemessen. Für die Lösungsspektren wurde jeweils eine Lösung mit einer Konzentration von  $2 \cdot 10^{-4}$  mol/L präpariert. Zur Vermeidung der Bildung des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes wurden zusätzlich 0,5 Moläquivalente Substrat hinzugegeben <sup>[114]</sup>. Details zur Probenpräparation sind im Anhang, Kapitel 8.4., beschrieben.

Abbildung 8 zeigt die aufgenommenen CD-Spektren nach dem Glätten <sup>[115]</sup> im Spektrenausschnitt von 320 bis 600 nm <sup>[116]</sup>. Das Lösungsspektrum (rot) wurde in Methanol gemessen, das Festkörper-CD-Spektrum (schwarz) als KBr-Pressling.

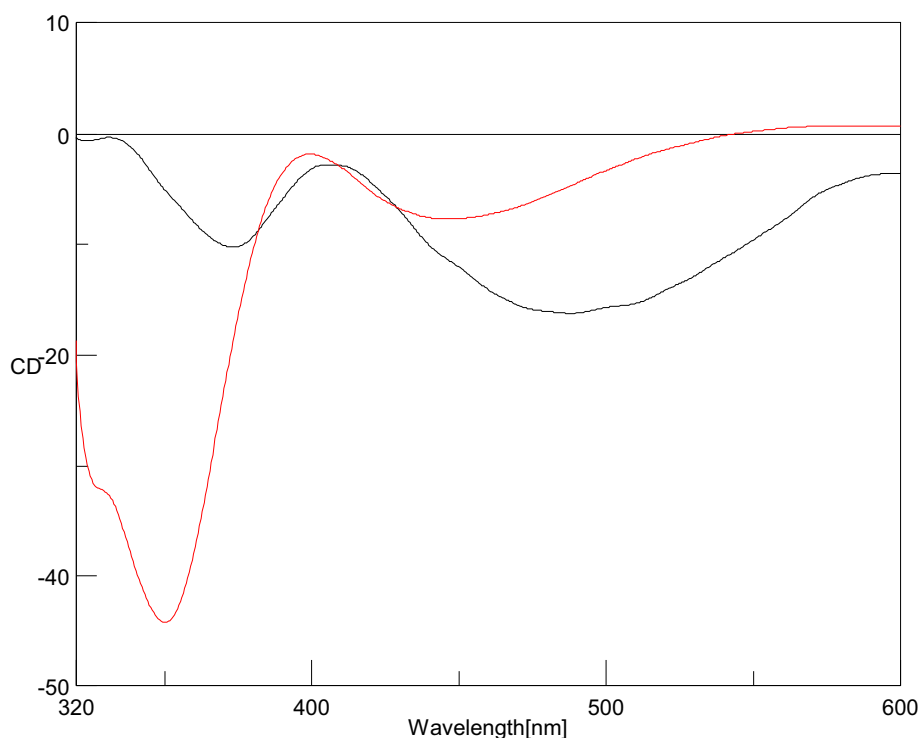


Abbildung 8: CD-Spektren von  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$ . Rot: Lösungsspektrum in MeOH bei 25°C, schwarz: Festkörperspektrum in KBr.

Wenngleich die Vorzeichen der Extrema von Lösungsspektrum und Festkörperspektrum übereinstimmen, so sind die Minima deutlich gegeneinander verschoben. Dies könnte durch die Überlagerung der CD-Effekte beider diastereomeren Substratkomplexe beim Lösungsspektrum erklärt werden. Desweiteren fällt auf, dass die Verhältnisse der Intensitäten der Extrema zwischen Lösungs- und Festkörperspektrum unterschiedlich sind. Mögliche Gründe hierfür werden weiter unten diskutiert.

Um die Einflüsse der einzelnen Komponenten, also deren  $\Delta\epsilon$ -Werte, in Methanol zu ermitteln kann die Temperaturabhängigkeit des Diastereomerenverhältnisses und damit der Gleichge-

wichtskonstante  $K^*$  für die CD-Spektroskopie genutzt werden. Da in Analogie zur UV/vis-Spektroskopie die  $\Delta\epsilon$ -Werte temperaturunabhängig sind, sich das Verhältnis zwischen den Intermediaten jedoch mit der Temperatur ändert, können über die Messung der  $\Delta A$ -Werte bei verschiedenen Temperaturen auf Basis des *Lambert-Beer*'schen Gesetzes  $\Delta\epsilon_1$  und  $\Delta\epsilon_2$  ermittelt werden.

Aus <sup>[34g]</sup> sind bereits die thermodynamischen Daten für das Gleichgewicht zwischen Major- und Minor-Substratkomplex bekannt, da *Landis* und *Halpern* dort die Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtslage mittels NMR-Spektroskopie untersucht haben. Sie ermittelten für  $\Delta H^\circ$  einen Wert von 2,2 kcal/mol und für  $\Delta S^\circ$  einen Wert von 2,7 cal/mol·K <sup>[117]</sup>.

Über den allgemein als *Gibbs-Helmholtz*-Gleichung bekannten Zusammenhang zwischen der freien Enthalpie und den Größen Enthalpie und Entropie kann die freie Enthalpie der Gleichgewichtsreaktion zwischen den diastereomeren Komplexen ermittelt werden. Daraus kann wiederum über Gleichung (6) die Gleichgewichtskonstante ermittelt werden.

$$\Delta G^\circ = -R \cdot T \cdot \ln K^* \quad (6)$$

Über die berechneten Gleichgewichtskonstanten können auf Basis der bekannten Ausgangskonzentration und unter Berücksichtigung des molaren kubischen Ausdehnungskoeffizienten  $\gamma$  des Lösungsmittels <sup>[118]</sup> die Konzentrationen der einzelnen Diastereomere für beliebige Temperaturen ermittelt werden.

Da die Schichtdicke für die Lösungsspektren bekannt ist, erhält man aus Gleichung (5) durch Umstellen einen mathematischen Ausdruck, bei dem die molaren Extinktionsänderungen der Diastereomere  $\Delta\epsilon_1$  und  $\Delta\epsilon_2$  über den Anstieg und den Ordinatenschnittpunkt einer linearen Funktion ermittelbar sind, Gleichung (7).

$$\frac{\Delta A^{T_i}}{c_1^{T_i} \cdot d} = \Delta\epsilon_2 \cdot \frac{c_2^{T_i}}{c_1^{T_i}} + \Delta\epsilon_1 \quad (7)$$

Es wurden CD-Messungen bei den Temperaturen 0°C, 25°C und 50°C durchgeführt, deren Spektren in Abbildung 9 aufgetragen sind <sup>[116]</sup>.

Während bei 0°C drei Minima im negativen Bereich (ca. 450 nm, 350 nm und 324 nm) deutlich sichtbar sind, werden diese mit steigender Temperatur betragsmäßig kleiner, wobei bei -50°C nur noch zwei Minima vorhanden sind. Besonders die Absorptionsänderungen bei 350 und 324 nm sind für eine Auswertung geeignet, da dort der gemessene CD-Effekt am stärksten von der Temperaturänderung und der damit einhergehenden Änderung der Gleichgewichtskonstante der Diastereomere beeinflusst wird.

Die molaren Extinktionsänderungen  $\Delta\epsilon$  von Major- und Minor-Diastereomer wurden über lineare Regression nach Gleichung (7) ermittelt (siehe Abbildung 10) und sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Aus diesen wurden die CD-Effekte errechnet, die für eine entsprechende Lösung mit jeweils nur einem der Diastereomere resultieren würden ( $\Delta A_{\text{rein}}$ ).

Die berechneten Absorptionsänderungen  $\Delta\epsilon_1$  und  $\Delta\epsilon_2$  zeigen eindeutig, dass der Major-Katalysator-Substrat-Komplex bei den ausgewählten Wellenlängen einen negativen CD-Effekt verursacht, während der zu erwartende CD-Effekt für das Minor-Diastereomer ein positives Vorzeichen hat, Tabelle 4.

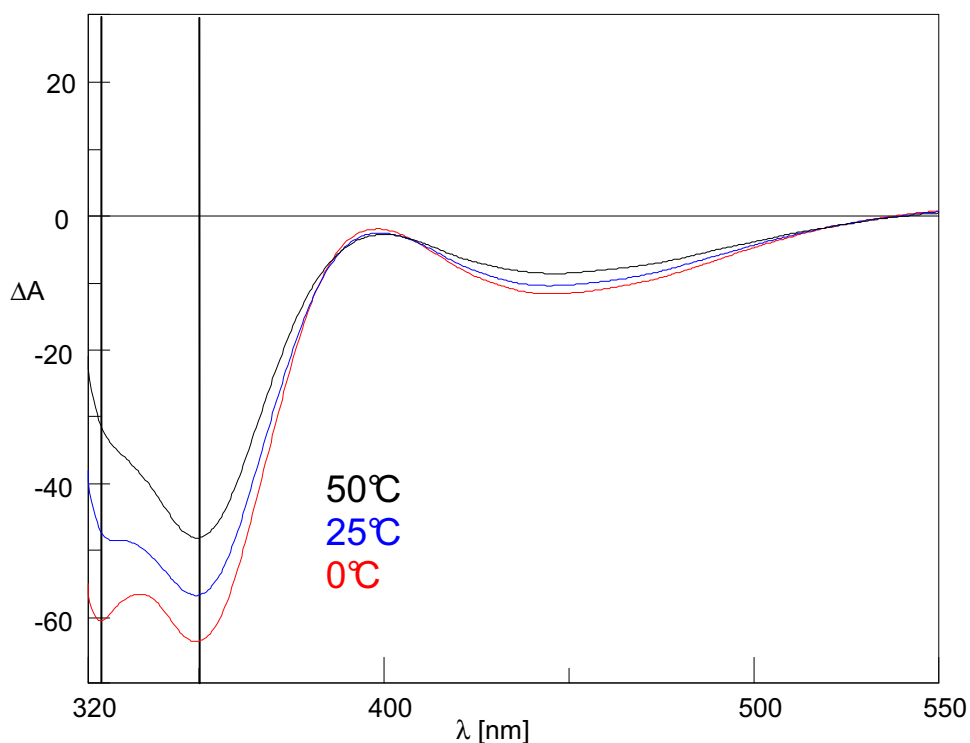


Abbildung 9: Temperaturabhängige CD-Spektren von  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminosäuremethylester})]\text{BF}_4$  in Methanol.

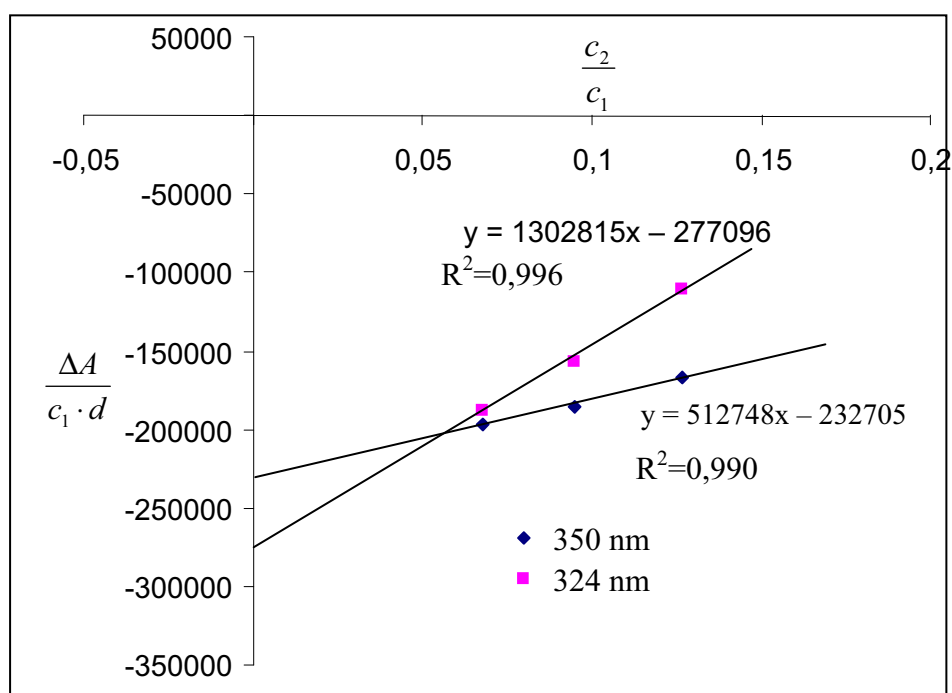


Abbildung 10: Bestimmung von  $\Delta\epsilon_1$  und  $\Delta\epsilon_2$  durch lineare Regression (Gleichung (7)).

Für beide ausgewählten Wellenlängen ist der Effekt bei dem Minor-Diastereomer deutlich größer, jedoch bleibt der gemessene CD-Effekt selbst bei 50°C negativ, weil der Anteil des Minor-Diastereomers mit 11% selbst bei dieser Temperatur relativ gering ist.



Tabelle 4: Zusammenfassung der berechneten  $\Delta\epsilon$ -Werte und der Absorptionen der reinen Diastereomere von  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminosäuremethylester})]\text{BF}_4$ .

$\lambda$ [nm]	Komplex	$\Delta\epsilon$ [L/(mol·cm)]	$\Delta A_{\text{rein}}$
350	Major	$-2,33 \cdot 10^5$	-80,43
350	Minor	$5,13 \cdot 10^5$	174,73
324	Major	$-2,77 \cdot 10^5$	-95,80
324	Minor	$12,93 \cdot 10^5$	446,33

Zum Vergleich der Festkörper- mit den Lösungs-CD-Spektren muss neben der Konzentration auch die Schichtdicke berücksichtigt werden, die jeweils nicht präzise bestimmt werden können. Die Schichtdicke liegt im Bereich von etwa 0,55 mm<sup>[119]</sup>. Daher erhält man wesentlich kleinere CD-Effekte, weil die Schichtdicke ungefähr ein Zwanzigstel der Küvettenschichtdicke beträgt, während die Konzentration des Komplexes nur etwa viermal so groß ist wie in Lösung<sup>[120]</sup>.

Beim Festkörperspektrum wurden Absorptionsänderungen  $\Delta A$  von -5,11 bei 350 nm sowie -0,74 bei 324 nm beobachtet. Bei beiden Wellenlängen ist der CD-Effekt negativ, genau wie die  $\Delta\epsilon$ -Werte für den Major-Komplex bei den entsprechenden Wellenlängen im Lösungsspektrum. Der Betrag ist jedoch deutlich zu klein, selbst wenn man die wesentlich geringere Schichtdicke berücksichtigt.

Ein möglicher Grund für den großen Unterschied der gemessenen CD-Effekte zwischen Festkörper- und Lösungsmittelspektrum können Einflüsse von Lösungsmittel bzw. Trägermedium sein. *Bosnich* und *Harrowfield* fanden beispielsweise für Cobaltkomplexe mit Polyaminen, dass der Wechsel des Lösungsmittels vom recht unpolaren aprotischen DMF zum polaren protischen Methanol in einigen Fällen zu einer Umkehr des Vorzeichens führt<sup>[112]</sup>.

Um solche Effekte auszuschließen, wurde ein CD-Spektrum des Komplexes  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminosäuremethylester})]\text{BF}_4$  in Dichlormethan gemessen (Abbildung 11). Auch in diesem recht unpolaren aprotischen Lösungsmittel erhält man ein Spektrum, das analog zu dem im polaren protischen Methanol ist. Deshalb kann ein lösungsmittelbedingter Vorzeichenwechsel höchstwahrscheinlich ausgeschlossen werden.

Weitere Erklärungsmöglichkeiten für den deutlichen Unterschied zwischen den Lösungsspektren und dem Spektrum in KBr in Bezug auf das Intensitätsverhältnis der CD-Banden sowie den Absolutwerten von  $\Delta\epsilon$  sind eine Wechselwirkung des Rhodiums mit dem Bromid-Anion sowie eine intra- oder intermolekulare Wechselwirkung (z.B. Wasserstoffbrückenbindung) im Kristallgitter des isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes.

Gegen die erste Erklärungsmöglichkeit, also der Wechselwirkung mit dem Bromid-Anion, spricht, dass dieser Effekt trotz Untersuchung eines strukturell ähnlichen Rh(I)-Komplexes in<sup>[34e]</sup> nicht beobachtet wurde.

Die zweite Möglichkeit wurde anhand der Strukturdaten geprüft. Tatsächlich findet man eine starke Wechselwirkung<sup>[121]</sup> zwischen der NH-Gruppe des Substrates und der OH-Gruppe des eingelagerten 2-Propanol-Moleküls (vgl. Abbildung 12). Der Abstand zwischen dem NH-Proton und dem Hydroxy-Sauerstoff beträgt 2,10 Å, zwischen dem OH-Proton und dem Amidstickstoff 2,36 Å und der O-N-Abstand 2,93 Å.

Eine solch starke Wechselwirkung ist in methanolischer Lösung trotz des Lösungsmittelüberschusses zumindest bei den in den jeweiligen Untersuchungen herrschenden Temperaturen nicht zu erwarten, da die Entropie in Lösung im Gegensatz zum Festkörper unter diesen Bedingungen einen großen Einfluss hat. Im unpolaren aprotischen Dichlormethan ist dies ohnehin nicht möglich.

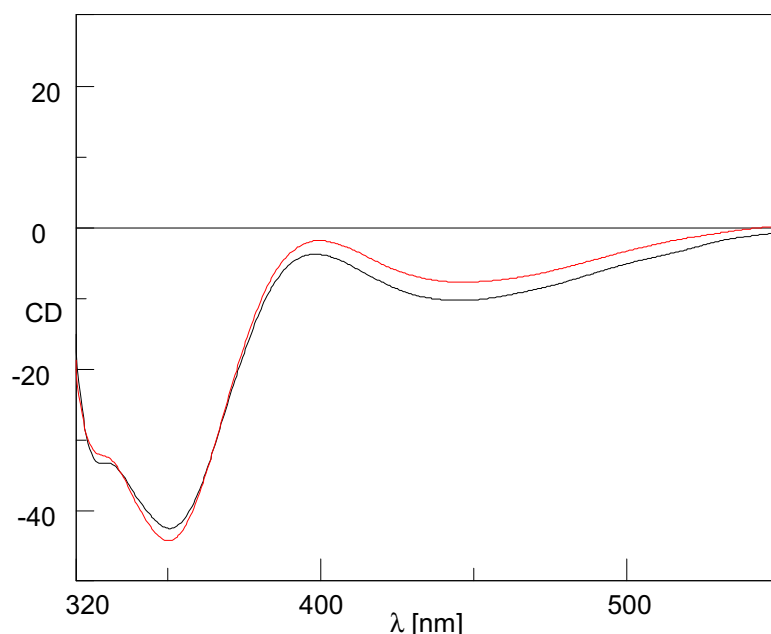


Abbildung 11: Vergleich der CD-Spektren von  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  in Methanol (rot) und in Dichlormethan (schwarz).

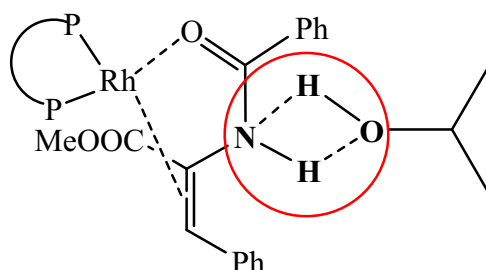


Abbildung 12: Intermolekulare Wechselwirkung in  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  zwischen 2-Propanol und der NH-Funktion des koordinierten Substrates (rot eingekreist). Die Struktur wurde der Übersichtlichkeit halber vereinfacht dargestellt.

Da der Amidstickstoff in direkter Nachbarschaft zur C-C-Doppelbindung als CD-aktives Stereozentrum liegt, ist eine gewisse Beeinflussung des Messeffektes zu erwarten. Aus diesem Grund kann die intermolekulare Wechselwirkung über die zwei Wasserstoffbrücken den Unterschied zwischen der Festkörper-CD-Messung und den Lösungsspektren prinzipiell erklären.<sup>[122]</sup>

Zusammenfassend kann man feststellen, dass Festkörper- und Lösungs-CD-Spektrum bei 25°C für den Komplex  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  deutlich unterschiedlicher sind als der von *Bosnich* und *Halpern* et al. untersuchte analoge CHIRAPHOS-Komplex. Es konnte erstmals für entsprechende Katalysator-Substrat-Komplexe gezeigt werden, dass die beiden Diastereomere bei 324 sowie 350 nm zumindest in methanolischer Lösung CD-Beiträge mit unterschiedlichem Vorzeichen liefern. Da im Festkörperspektrum bei den genannten Wellenlängen Signale mit demselben Vorzeichen wie in Lösung erhalten werden, geben die gemessenen Spektren einen deutlichen Hinweis darauf, dass das charakterisierte Diastereomer (siehe Abbildung 6) dem Major-Katalysator-Substrat-Komplex entspricht, was die bereits von *Landis* und *Halpern* in<sup>[34g]</sup> festgestellte Gültigkeit des Major/Minor-Konzept unterstützt.



Die Unterschiede zwischen dem Festkörper-CD-Spektrum und den Lösungsmittel-CD-Spektren haben ihre Ursache neben den Beiträgen des Minor-Diastereomers offenbar auch in der starken Wechselwirkung eines im Kristall eingeschlossenen 2-Propanol-Moleküls mit dem koordinierten Substrat im Kristallgitter, die in Lösung nicht zu erwarten ist. Ein Lösungsmiteleinfluss auf die CD-Signale konnte hingegen bei den Lösungs-CD-Spektren weitgehend ausgeschlossen werden.

Es wurde also für das untersuchte System gezeigt, dass man mit der CD-Spektroskopie zum bekannten, richtigen Ergebnis gelangt. Die Methode ist im Allgemeinen jedoch nur zur Zuordnung eines isolierten und charakterisierten Diastereomers geeignet, wenn das Diastereomerenverhältnis und damit die Gleichgewichtskonstante in Abhängigkeit von der Temperatur bekannt ist.

#### Untersuchung der Bildung eines Hydrido-Alkyl-Komplexes aus dem aufgelösten diastereomerenreinen Komplex $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{(Z)-(N-Acetylaminosäuremethylester)})]\text{BF}_4$ bei tiefen Temperaturen

*Landis* und *Halpern* konnten in <sup>[34g]</sup> die Bildung eines Rhodium-Hydrido-Alkyl-Komplexes aus einem der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe des Systems  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und (Z)-(N)-Acetylaminosäuremethylester (stöchiometrisch) bei  $-35^\circ\text{C}$  nachweisen. Sie verfolgten die Bildung der genannten Spezies über die Zeit, wobei der Hydrido-Alkyl-Komplex erstmals nach 20 Minuten deutlich sichtbar war, den Minor-Substratkomplex konnten sie hingegen von Beginn an nicht nachweisen. Im selben Spektrum konnte jedoch auch der Solvenskomplex nachgewiesen werden. Während der Anteil des Solvenskomplexes über die Zeit zunimmt und der des Major-Katalysator-Substrat-Komplexes parallel dazu abnimmt, bleibt der Anteil an Hydrido-Alkyl-Komplex etwa konstant über den Zeitraum von einer Stunde.

*Landis* und *Halpern* ordneten den Hydrido-Alkyl-Komplex dem Minor-Reaktionspfad zu und nehmen die Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichtes zwischen den Diastereomeren an, so dass über dieses vorgelagerte Gleichgewicht immer wieder neuer Hydrido-Alkyl-Komplex aus dem Minor-Reaktionspfad nachgebildet werden kann, der zum Produkt und dem Solvenskomplex abreagiert.

Was damals nicht geprüft werden konnte – weil keine diastereomerenreinen Einkristalle vorlagen – ist die Frage, ob ausgehend von diastereomerenreinen Einkristallen bei noch tieferen Temperaturen das Gleichgewicht zwischen den Diastereomeren ausgefroren werden kann und vielleicht sogar die Signale des Hydrido-Alkyl-Komplexes aus dem Major-Reaktionskanal über NMR-Spektroskopie detektiert werden können.

Um zunächst die Experimente von *Landis* und *Halpern* <sup>[34g]</sup> zu reproduzieren, wurde eine Lösung aus  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und (Z)-(N)-Acetylaminosäuremethylester (1:5) <sup>[123]</sup> bei  $-70^\circ\text{C}$  zwei Stunden lang einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Die anschließend bei  $-60^\circ\text{C}$  und danach bei  $-40^\circ\text{C}$  gemessenen Proton- und Phosphor-NMR-Spektren (siehe Anhang, Abbildung 92, Abbildung 93) bestätigen das Auftreten des von *Landis* und *Halpern* beobachteten Hydrido-Alkyl-Komplexes (Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten: siehe Tabelle 13 im Anhang). Weiterhin wird bei  $-40^\circ\text{C}$  das Minor-Signal mit 2% Anteil erstmals detektierbar <sup>[124]</sup>.

Nachdem analog zu dem Literaturbefund in <sup>[34g]</sup> aus einer äquilibrierten Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und (Z)-(N)-Acetylaminosäuremethylester (1:5) bei tiefen Temperaturen unter Wasserstoffatmosphäre der Hydrido-Alkyl-Komplex aus dem Minor-Diastereomer erzeugt wurde, sollte untersucht werden, wie die diastereomerenreinen Einkristalle mit Wasserstoff bei tiefer Temperatur reagieren.

Nach Auflösen der entsprechenden diastereomerenreinen Kristalle des Komplexes  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  bei  $-70^\circ\text{C}$  und dem Versetzen der Lösung mit Wasserstoff über 1,5 h bei etwa derselben Temperatur wurden, beginnend bei  $-60^\circ\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen (Abbildung 13). Die Hydridsignale in den analog gemessenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren sind im Anhang, Abbildung 94, zu finden.

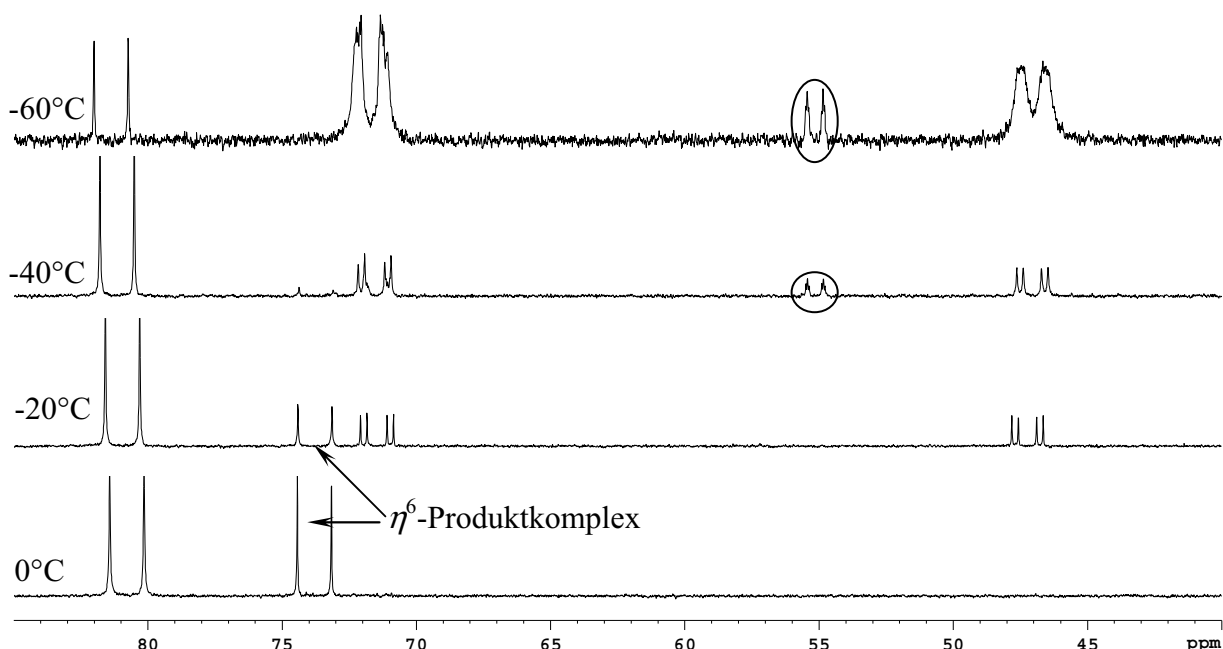


Abbildung 13: Temperaturabhängige  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der bei  $-60^\circ\text{C}$  gelösten Kristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  unter Wasserstoffatmosphäre, beginnend bei  $-60^\circ\text{C}$ . Eingekreist: Hydrido-Alkyl-Komplex.

Im  $^{31}\text{P}$ -NMR findet man die entsprechenden Signale des Hydrido-Alkyl-Komplexes, die auch schon aus der oben diskutierten äquilibrierten Lösung bekannt sind (vgl. Abbildung 92 im Anhang) <sup>[125]</sup>. Der Vergleich mit den NMR-Daten von *Halpern* et al. zeigt, dass es sich um die bereits von ihnen beobachtete Hydrido-Alkyl-Spezies handelt (siehe Tabelle 13 im Anhang). Bei  $-60^\circ\text{C}$  ist der Anteil mit 11% etwas kleiner als im vergleichbaren  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum der äquilibrierten Lösung (13%). Weiterhin wird der Rh-DIPAMP-Solvenskomplex detektiert, dessen Anteil von 6% bei  $-60^\circ\text{C}$  bis auf 63% bei  $0^\circ\text{C}$  ansteigt, während ab  $-20^\circ\text{C}$  zusätzlich ein Rh-DIPAMP- $\eta^6$ -Aromatenkomplex ( $J_{\text{P-Rh}} = 206 \text{ Hz}$ ) mit dem Hydrierprodukt deutlich detektiert werden kann <sup>[126]</sup>. Durch die Messung eines  $^{31}\text{P}$ - $^{103}\text{Rh}$ -Korrelationsspektrums ( $\delta_{\text{Rh}} = -967,2 \text{ ppm}$ , siehe Anhang, Abbildung 95) konnte dies bekräftigt werden <sup>[127]</sup>. Leider gelang bisher die Isolierung und röntgenkristallographische Charakterisierung des entsprechenden Komplexes nicht.

Offenbar geht der beobachtete Hydrido-Alkyl-Komplex aus dem Minor-Diastereomer hervor, da dieser auch bei  $-40^\circ\text{C}$  nicht nachgewiesen werden kann, vgl. dagegen mit Abbildung 7. Da keine weitere Hydrido-Alkyl-Spezies nachgewiesen werden konnte, scheint der Hydrido-Alkyl-Komplex des Major-Katalysator-Substrat-Komplexes auch ausgehend von den aufgelösten diastereomerenreinen Einkristallen nicht mittels NMR-Spektroskopie zugänglich zu sein.

#### Zusammenfassung

Auf der Basis der von *Landis* und *Halpern* ermittelten Geschwindigkeitskonstanten für die Teilreaktionen der enantioselektiven Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester sowie durch NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte die hohe thermodynamische Stabilität der diastereomeren Rhodium-DIPAMP-Komplexe mit dem genannten Substrat bestätigt werden.

Es gelang die Isolierung eines der gebildeten Katalysator-Substrat-Komplexe und dessen Charakterisierung durch Röntgenkristallstrukturanalyse. Der isolierte Komplex führt in der enantioselektiven Hydrierung zum unterschüssigen Enantiomer und sollte nach *Landis* und *Halpern* dem Major-Diastereomer entsprechen.

Da die Zuordnung der charakterisierten Einkristalle des [Rh(DIPAMP)((Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester)]BF<sub>4</sub> durch Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie aufgrund der fehlenden Nachweisbarkeit des Minor-Diastereomers bei Temperaturen zwischen -80°C und -60°C sowie der bereits bei -60°C beginnenden Äquilibrierung zwischen den Diastereomeren nicht möglich war, wurde die Eignung der CD-Spektroskopie für diesen Zweck in Analogie zu Versuchen von *Bosnich* und *Halpern* getestet. In Erweiterung zu deren Untersuchungen gelang durch die Lösungs-CD-Spektroskopie bei unterschiedlichen Temperaturen erstmals die Ermittlung der CD-Beiträge *beider* Diastereomere, wodurch in Kombination mit der Festkörper-CD-Spektroskopie bestätigt wurde, dass die oben erwähnten isolierten Einkristalle des Katalysator-Substrat-Komplexes höchstwahrscheinlich identisch mit dem Major-Diastereomer sind und somit das Major/Minor-Prinzip gilt.

Da die bei tiefen Temperaturen beobachtete Bildung eines Hydrido-Alkyl-Komplexes höchstwahrscheinlich aus dem Minor-Diastereomer resultiert, wurde außerdem dessen hohe Reaktivität im Vergleich zum Major-Diastereomer bestätigt, dessen Hydrido-Alkyl-Komplex sich auch nicht aus entsprechenden Einkristallen nachweisen lässt. Desweiteren wurden  $\eta^6$ -Produktkomplexe mit dem Rhodium-DIPAMP-Katalysator identifiziert und mittels <sup>31</sup>P- und <sup>103</sup>Rh-NMR-Spektroskopie zweifelsfrei charakterisiert.

### 3.2. Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester

#### Kinetik der asymmetrische Hydrierung von (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester

Die Hydrierung von (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester mit  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  verläuft laut *Heller et al.* ebenfalls nach *Michaelis-Menten*-Kinetik. Man beobachtet bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:100 einen linearen Wasserstoffverbrauch, was einer Reaktion nullter Ordnung entspricht. Die Enantioselektivität ist mit 96% ee (S) genauso hoch wie beim analogen Substrat (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester <sup>[128]</sup>.

#### <sup>31</sup>P-NMR-spektroskopische Untersuchung der Katalysator-Substrat-Komplexe

Wie oben berichtet, untersuchte bereits die Gruppe um *Brown* den Mechanismus der enantioselektiven Hydrierung von (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester mit dem Rh-DIPAMP-System. Mittels Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie konnte bei -43°C die Bildung eines Rhodium-Hydrido-Alkyl-Komplexes aus dem Minor-Katalysator-Substrat-Komplex nachgewiesen werden <sup>[35e]</sup>. *Brown et al.* schlussfolgerten daraus, dass die Hydrierung nach dem Major/Minor-Prinzip verläuft.

Problematisch hierbei ist jedoch, dass die Untersuchungen bei tiefer Temperatur durchgeführt wurden, bei der sich offenbar der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Hydrierung von der ursprünglichen oxidativen Addition des Wasserstoffs in Richtung reduktive Eliminierung verschiebt. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass die gezogenen Schlussfolgerungen für Raumtemperatur nicht mehr gelten.

Aus diesem Grund wurde das System im Rahmen der vorliegenden Arbeit ebenfalls mechanistisch untersucht.

Im <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum findet man bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 die Signale von zwei Diastereomeren im Verhältnis 9:1 (Abbildung 14). Weder Solvenskomplex noch die möglichen mit diesem im Gleichgewicht befindlichen aromatenverbrückten Dimere können detektiert werden, was wiederum auf die große Stabilität der gebildeten Komplexe hinweist. Die Lösungen sind analog zum Substrat (Z)-(N)-Acetoylaminozimtsäuremethylester rot gefärbt.

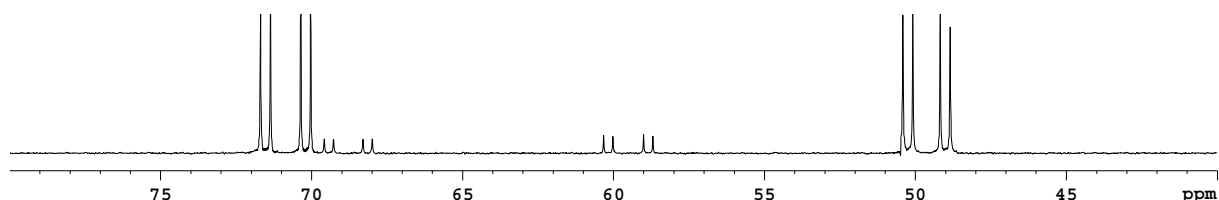


Abbildung 14: <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 in  $\text{MeOH-d}_4$ .

#### Diskussion der Röntgenkristallstrukturanalyse eines Diastereomers

Aus Methanol gelang die Isolierung eines der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe. Die Röntgenkristallstrukturanalyse ist in Abbildung 15 gezeigt.

Das Substrat koordiniert im üblichen Modus mit der C-C-Doppelbindung sowie dem Sauerstoff der Acetylgruppe am Rhodium. Eine der Methoxygruppen des Liganden steht mit einem Abstand von 2,80 Å höchstens in schwacher Wechselwirkung mit dem Rhodium, wobei diese Distanz recht deutlich über der Summe der Kovalenzradien liegt <sup>[108]</sup>.

Die formale Addition von Wasserstoff vom Rhodium auf das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom führt zum (*R*)-Produkt der Hydrierung. Experimentell findet man jedoch einen Überschuss des (*S*)-Produktes von 96% in der enantioselektiven Hydrierung unter Standardbedingungen <sup>[128]</sup>.

Um die Kristalle einem der bei Raumtemperatur sichtbaren Diastereomere zuzuordnen, wurde wieder die oben beschriebene Methode des Auflörens der diastereomerenreinen Komplexe bei tiefer Temperatur zum Ausfrieren des Gleichgewichtes zwischen den Diastereomeren durchgeführt.

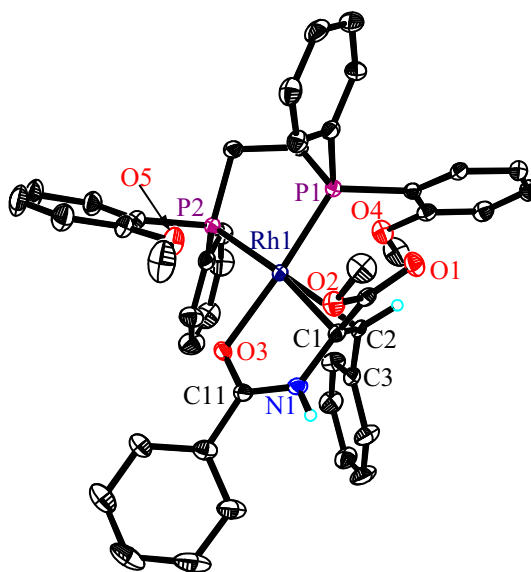


Abbildung 15: Röntgenkristallstrukturanalyse von  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$ . Die Elipsoide entsprechen 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ein Komplekxation, beide  $\text{BF}_4$ -Anionen sowie die Mehrzahl der Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet. Ausgewählte Abstände und Winkel sowie Details zur Struktur finden sich im Anhang, Kapitel 8.6.2..

#### Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie zur Zuordnung der isolierten Einkristalle des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Benzoylamidozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$ zu einem der Diastereomere

Die Kristalle des charakterisierten Katalysator-Substrat-Komplexes wurden bei  $-80^\circ\text{C}$  gelöst. Anschließend wurden  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren, beginnend bei  $-80^\circ\text{C}$ , aufgenommen (Abbildung 16). In den Spektren, die bei  $-80^\circ\text{C}$ ,  $-60^\circ\text{C}$  und  $-40^\circ\text{C}$  aufgenommen wurden, ist nur der Major-Katalysator-Substrat-Komplex sichtbar <sup>[129]</sup>. Erst ab einer Temperatur von  $-20^\circ\text{C}$  können die Signale des Minor-Diastereomers (eingekreist) nachgewiesen werden.

Man beobachtet in Analogie zum Substrat (*Z*)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester das Aufspalten der Signale des Major-Diastereomers <sup>[109]</sup>.

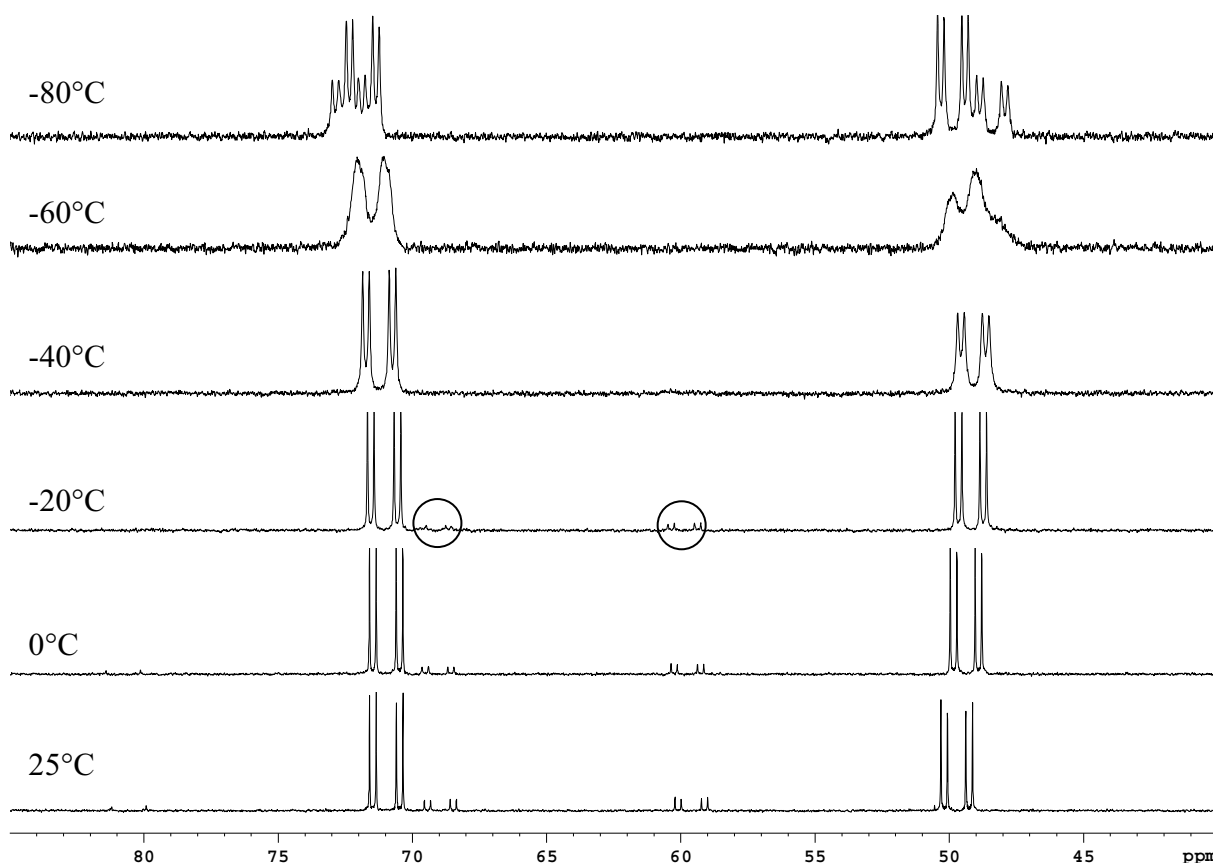


Abbildung 16:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren einer Lösung von diastereomerenreinen Kristallen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)-(N)\text{-Benzoylamidozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$ , beginnend bei  $-80^\circ\text{C}$ . Eingekreist: Signale des Minor-Diastereomers.

Nach Äquilibrieren derselben Lösung bei Raumtemperatur wurde diese, beginnend bei  $25^\circ\text{C}$ , bei immer niedriger werdenden Temperaturen im  $^{31}\text{P}$ -NMR vermessen <sup>[130]</sup>. Hier zeigt sich, dass der Minor-Katalysator-Substrat-Komplex mindestens bis zu einer Temperatur von  $-40^\circ\text{C}$  nachweisbar ist.

Damit konnte eindeutig bewiesen werden, dass die aufgelösten Kristalle dem Major-Diastereomer zuzuordnen sind. Da dieser entsprechend der in Abbildung 15 gezeigten Röntgenkristallstrukturanalyse nicht zum Hauptprodukt der enantioselektiven Hydrierung führt, kann für die Hydrierung von  $(Z)-(N)\text{-Benzoylaminozimtsäuremethylester}$  mit dem System  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{-(MeOH)}_2]\text{BF}_4$  das Major/Minor-Prinzip zweifelsfrei bestätigt werden, vgl. mit <sup>[35e]</sup>.



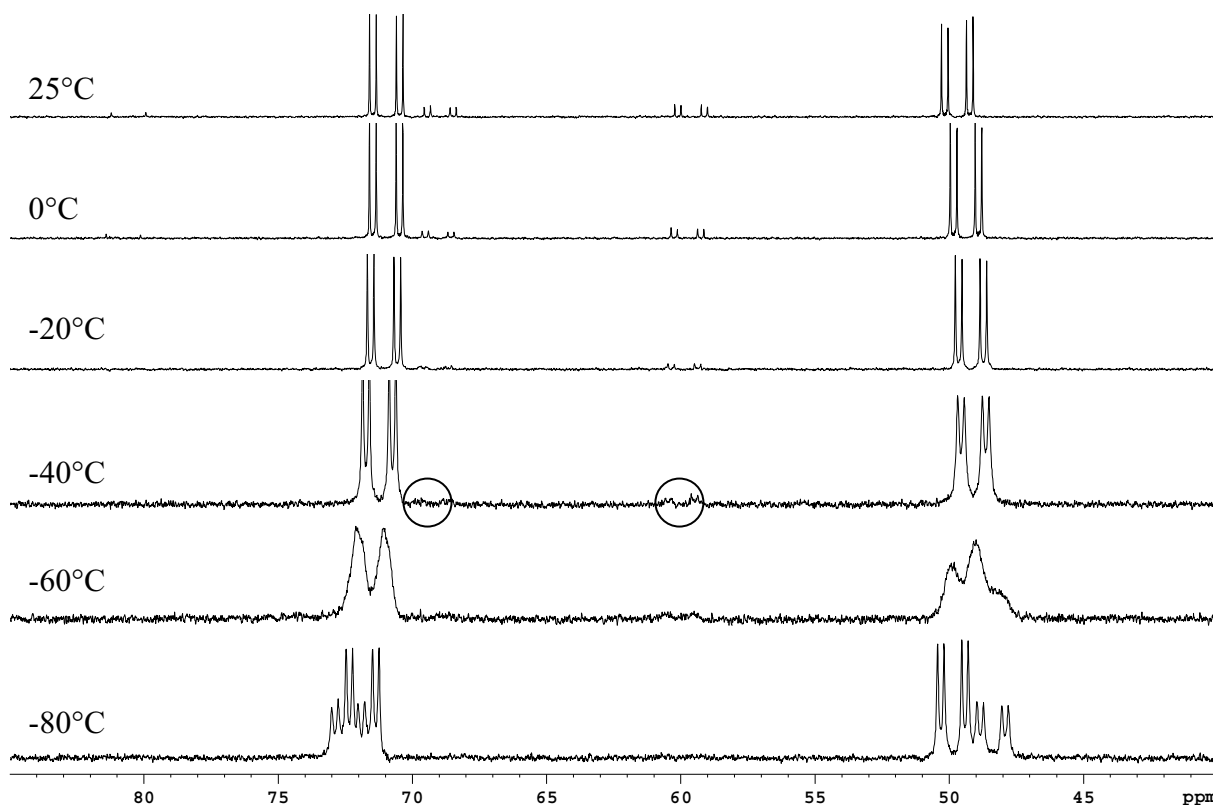


Abbildung 17: Temperaturabhängigkeit der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der bei Raumtemperatur äquilibrierten Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)-(N)\text{-Benzoylamidozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  aus Abbildung 16, beginnend bei 25°C.

Untersuchung der Bildung eines Hydrido-Alkyl-Komplexes aus dem aufgelösten diastereomerenreinen Komplex  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)-(N)\text{-Benzoylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  bei tiefen Temperaturen

Analog zu den vorangegangenen Untersuchungen für das Substrat  $(Z)-(N)$ -Acetylaminozimtsäuremethylester sollte auch für das entsprechende Benzoylamino-Derivat die Bildung der Hydrido-Alkyl-Komplexe untersucht werden. Laut *Brown* und Mitarbeitern, die bei -43°C analoge Untersuchungen an diesem System durchführten, sollten nur die Signale eines Hydrido-Alkyl-Komplexes zu sehen sein, die aus dem Minor-Katalysator-Substrat-Komplex hervorgehen [35e].

Um zunächst die Befunde der Gruppe um *Brown* zu reproduzieren, wurde eine Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $(Z)-(N)$ -Benzoylaminozimtsäuremethylester im Verhältnis 1:5 auf -60°C heruntergekühlt und anschließend 1,5 h einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. In den  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren, die anschließend bei -60°C und -40°C aufgenommen wurden (Abbildung 96 im Anhang), tauchen in Analogie zu *Brown* et al. neben den Signalen des Major-Katalysator-Substrat-Komplexes die Signale eines Hydrido-Alkyl-Komplexes auf (13 bzw. 7%, *Brown* fand bei -43°C maximal 30%), der auch im  $^1\text{H}$ -NMR nachweisbar ist (siehe Anhang, Abbildung 97). Die von uns bestimmten Kopplungskonstanten sind nahezu identisch zu den von *Brown* et al. ermittelten Werten (siehe Tabelle 13 im Anhang). Der Minor-Katalysator-Substratkomplex ist unter Wasserstoffatmosphäre selbst bei -40°C nicht nachweisbar, obwohl vorher gezeigt werden konnte, dass er prinzipiell bei der entsprechenden Temperatur problemlos nachweisbar ist (vgl. mit Abbildung 17).

Ab  $-20^{\circ}\text{C}$  kann der Hydrido-Alkyl-Komplex weder im  $^{31}\text{P}$ - noch im  $^1\text{H}$ -NMR nachgewiesen werden. Offenbar erfolgt im Temperaturbereich über  $-40^{\circ}\text{C}$  die schnelle Abreaktion der genannten Spezies zum entsprechenden Hydrierprodukt.

Analog zum Katalysator-Substrat-Komplex des (Z)-(N)-Acetylaminosäuremethylesters wurden diastereomerenreine Kristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((\text{Z})-(\text{N})\text{-Benzoylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  bei etwa  $-65^{\circ}\text{C}$  gelöst und 1,5 h einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Die anschließend aufgenommenen NMR-Spektren, beginnend bei  $-60^{\circ}\text{C}$ , sind in Abbildung 18 ( $^{31}\text{P}$ -NMR) und in Abbildung 98 im Anhang ( $^1\text{H}$ -NMR, Hydridbereich) gezeigt.

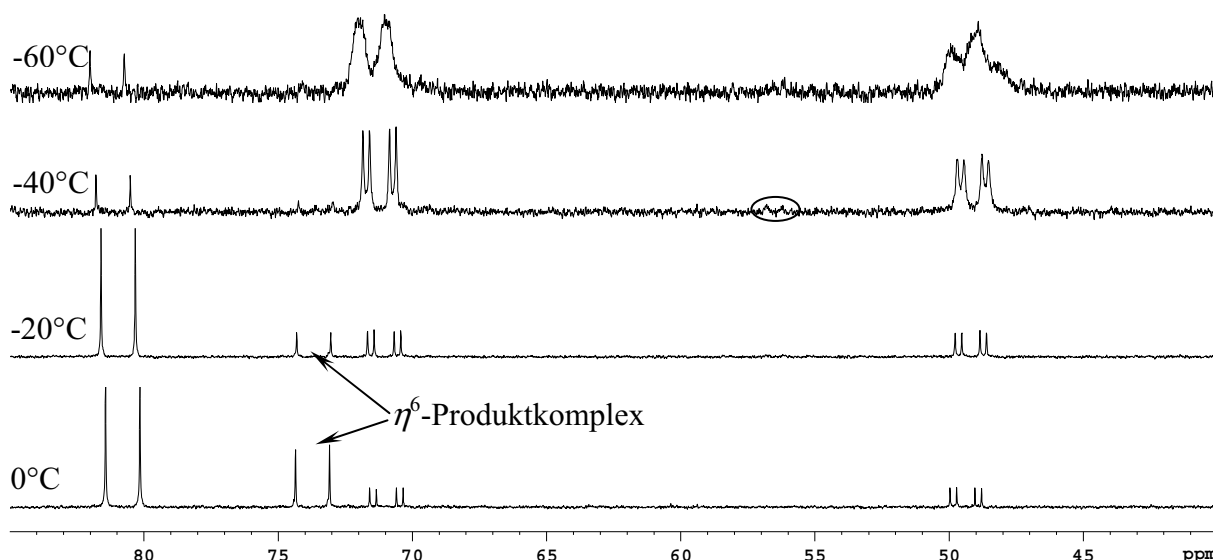


Abbildung 18: Temperaturabhängige  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der bei  $-65^{\circ}\text{C}$  gelösten Kristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((\text{Z})-(\text{N})\text{-Benzoylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  unter Wasserstoffatmosphäre, beginnend bei  $-60^{\circ}\text{C}$ . Eingekreist: Hydrido-Alkyl-Komplex.

Bei  $-60^{\circ}\text{C}$  kann kein Hydrido-Alkyl-Komplex nachgewiesen werden, bei  $-40^{\circ}\text{C}$  ist dieser nur in Spuren (ca. 1%) detektierbar (eingekreist). Offenbar ist bei genügend tiefen Temperaturen – wie auch oben gezeigt (siehe Abbildung 16) – das Gleichgewicht zwischen den diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexen ausgefroren. Bei Temperaturen über  $-40^{\circ}\text{C}$  kann sich zwar das Gleichgewicht zwischen den Katalysator-Substrat-Komplexen einstellen, jedoch ist dann die Abreaktion zu den entsprechenden Produkten offenbar zu schnell, um die vermutlich intermediär gebildeten Hydrido-Alkyl-Komplexe in größerer Menge nachzuweisen. Auch das Minor-Diastereomer konnte in keinem der Spektren detektiert werden.

In den  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren kann von Anfang an ein geringer Teil an Solvenskomplex nachgewiesen werden. Dieser kommt teilweise durch die, wenn auch nur geringe, Dissoziation des Substrates zustande, aber auch durch die bei tiefer Temperatur sehr langsam stattfindende Produktbildung. Beim Erwärmen der Probe von  $-40^{\circ}\text{C}$  auf  $-20^{\circ}\text{C}$  wird der Prozess der Hydrierung jedoch enorm beschleunigt.

Weiterhin findet man ab  $-40^{\circ}\text{C}$  ein zusätzliches Dublett, das mit einer P-Rh-Kopplung von 206 Hz dem Aromatenkomplex mit dem Hydrierprodukt zugeordnet werden kann. Erneut erfolgte die Sicherung dieser Erkenntnis mit Hilfe der  $^{103}\text{Rh}$ -NMR-Spektroskopie ( $\delta_{\text{Rh}} = -966,4$ )<sup>[127]</sup>. Bei Raumtemperatur beträgt dessen Anteil 18%. Leider ist die Isolierung von für die Röntgenkristallstrukturanalyse geeigneten Einkristallen dieser Spezies bisher nicht gelungen.



#### Zusammenfassung

Der (*Z*)-(*N*)-Benzoylaminozimtsäuremethylester bildet, wie auch das Acetylamino-Analogon, zwei stabile Katalysator-Substrat-Komplexe mit dem Rhodium-DIPAMP-Solvenskomplex. Eines der Diastereomere konnte isoliert und mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert werden. Durch Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie wurde eindeutig belegt, dass das Major-Diastereomer isoliert wurde, was zum Unterschussenantiomere der enantioselektiven Hydrierung mit  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  führt. Somit ist auch für dieses Substrat das Major/Minor-Prinzip gültig.

Durch Auflösen diastereomerenreiner Einkristalle des Major-Substratkomplexes unter Wasserstoffatmosphäre bei  $-60^\circ\text{C}$  konnte durch Tieftemperatur-NMR-Messungen gezeigt werden, dass das Major-Diastereomer unter diesen Bedingungen praktisch nicht reaktiv ist. Da aus einer äquilibrierten Katalysator-Substrat-Komplex-Lösung unter sonst identischen Bedingungen ein Hydrido-Alkyl-Komplex gebildet wurde, muss dieser aus dem Minor-Reaktionskanal entstammen. Somit wurde die von *Brown* et al. beobachtete wesentlich höhere Reaktivität des Minor-Substratkomplexes im Vergleich zum Major-Analogon experimentell zusätzlich untermauert. Es wird in Analogie zum Substrat (*Z*)-(*N*)-Acetylaminozimtsäuremethylester ein  $\eta^6$ -Produktkomplex gebildet, der mittels  $^{31}\text{P}$ - und  $^{103}\text{Rh}$ -NMR-Spektroskopie charakterisiert wurde.

## 4. Mechanistische Beiträge zur enantioselektiven Hydrierung von 1-Acetylamino-1-phenylethen

### Kinetische Studien zur Hydrierung von 1-Acetylamino-1-phenylethen mit [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>

Da bisher keine kinetischen Daten zur enantioselektiven Hydrierung von 1-Acetylamino-1-phenylethen mit dem Rh-DIPAMP-System vorliegen, wurde das Substrat mit unterschiedlichen Katalysator-Substrat-Verhältnissen (1:100, 1:200, 1:350) mit [Rh((*S,S*)-DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup> hydriert und der Wasserstoffverbrauch mittels einer dafür konzipierten Apparatur (siehe Kapitel 8.2. im Anhang sowie <sup>[54a]</sup>) gemessen (Abbildung 19).

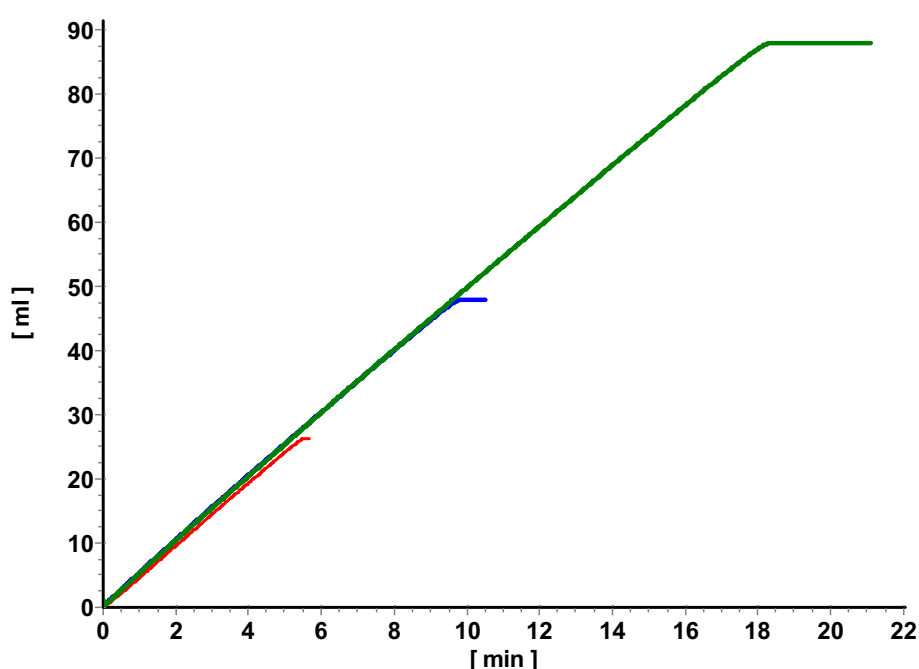


Abbildung 19: Wasserstoffaufnahmekurve der Hydrierung von 1-Acetylamino-1-phenylethen mit 0,01 mmol [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>. Rot: 1,0 mmol Substrat, blau: 2,0 mmol Substrat, grün: 3,5 mmol Substrat.

Es ergibt sich bereits bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:100 annähernd eine Gerade, was einer Reaktion nullter Ordnung entspricht. Somit ist auch bei relativ geringen Katalysator-Substrat-Verhältnissen der obere Grenzbereich der zugrunde liegenden *Michaelis-Menten*-Kinetik <sup>[131]</sup> gemäß Gleichung (8) erreicht. Die Auswertung der Hydrierkurven führt zu einer maximalen Geschwindigkeit von etwa 5 mL/min <sup>[54a,132]</sup>. Der ee-Wert beträgt jeweils 84% (*R*).

$$\frac{d[P]}{dt} = \frac{k_2 \cdot [E]_0 \cdot [S]}{K_M + [S]} \quad (8)$$

Da sich die Hydrierung des 1-Acetylamino-1-phenylethens laut der in Abbildung 19 gezeigten Wasserstoffaufnahmekurven bereits bei geringen Substratkonzentrationen durch eine Reaktion

nullter Ordnung beschreiben lässt, ist die Ausbildung stabiler Katalysator-Substrat-Komplexe zu erwarten, was NMR-spektroskopisch geprüft wurde.

#### NMR-spektroskopische Studien der Komplexierung von 1-Acetylamino-1-phenylethen an $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$

Die Katalysator-Substrat-Komplexe vom Rh-DIPAMP-Solvenskomplex mit 1-Acetylamino-1-phenylethen wurden im  $^{31}\text{P}$ -NMR in Abhängigkeit vom Katalysator-Substrat-Verhältnis <sup>[105]</sup> untersucht. In Abbildung 20 sind die zeitnah <sup>[107]</sup> aufgenommenen  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren abgebildet. Bei einem Verhältnis Katalysator:Substrat von 1:1 findet man die recht stark verbreiterten Signale von zwei Katalysator-Substrat-Komplexen im Verhältnis 2:1 sowie das Dublett vom  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  (3%). Dieses Substrat bildet mit dem Rh-DIPAMP-Solvenskomplex also in Übereinstimmung mit den kinetischen Befunden stabile Komplexe aus, vergleichbar mit den analogen Komplexen des (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester. Erhöht man das Katalysator-Substrat-Verhältnis auf 1:5 werden nur noch die beiden Katalysator-Substrat-Komplexe detektiert.

In Tabelle 15 im Anhang finden sich die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Daten der gebildeten Katalysator-Substrat-Komplexe des 1-Acetylamino-1-phenylethens mit dem Rh-DIPAMP-Solvenskomplex <sup>[133]</sup>.

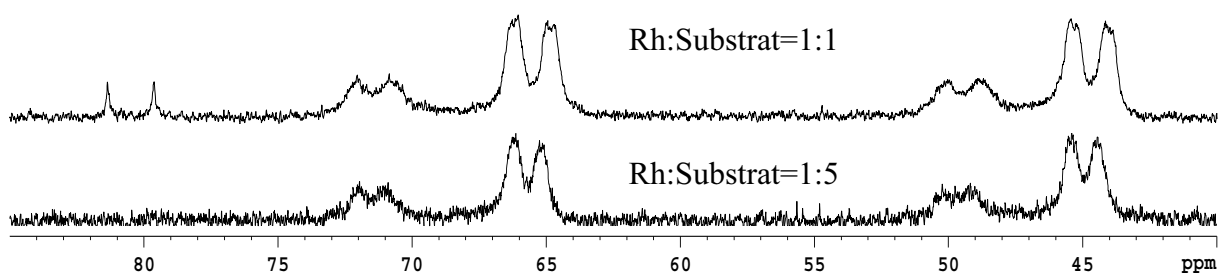


Abbildung 20:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  nach Zugabe von 1-Acetylamino-1-phenylethen bei unterschiedlichen Verhältnissen.

#### Verdrängung von 1-Acetylamino-1-phenylethen aus dem Katalysator-Substrat-Komplex

Zum Nachweis, dass die im  $^{31}\text{P}$ -NMR sichtbaren Signale tatsächlich diastereomere Substratkomplexe sind <sup>[134]</sup>, wurde das Substrat von den Katalysator-Substrat-Komplexen durch NBD verdrängt (zur Methode siehe auch <sup>[42a]</sup>).

Während in einer Lösung von Einkristallen des  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$  (Kristallstruktur: s.u.) in Methanol- $\text{d}_4$  (Abbildung 21a) die zwei Signalsätze der vermuteten diastereomeren Substratkomplexe sowie der Rh-DIPAMP-Solvenskomplex sichtbar sind, kann nach Zugabe des NBD im zehnfachen Überschuss nur noch der Komplex  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{NBD})]\text{BF}_4$  detektiert werden.

Im  $^1\text{H}$ -NMR konnte nun geprüft werden, ob durch das zugesetzte Diolefin tatsächlich ausschließlich das Substrat 1-Acetylamino-1-phenylethen verdrängt wurde.

Man sieht im Vergleich zwischen Abbildung 22a und Abbildung 22b, dass nur das Substrat freigesetzt wurde (eingekreiste Signale). Es kommen keine Signale hinzu, die nicht dem neu gebildeten Rh-DIPAMP-NBD-Komplex oder dem Substrat zugeordnet werden können.

Somit konnte gezeigt werden, dass die beiden im  $^{31}\text{P}$ -NMR detektierten Komplexe eindeutig Diastereomere sind.

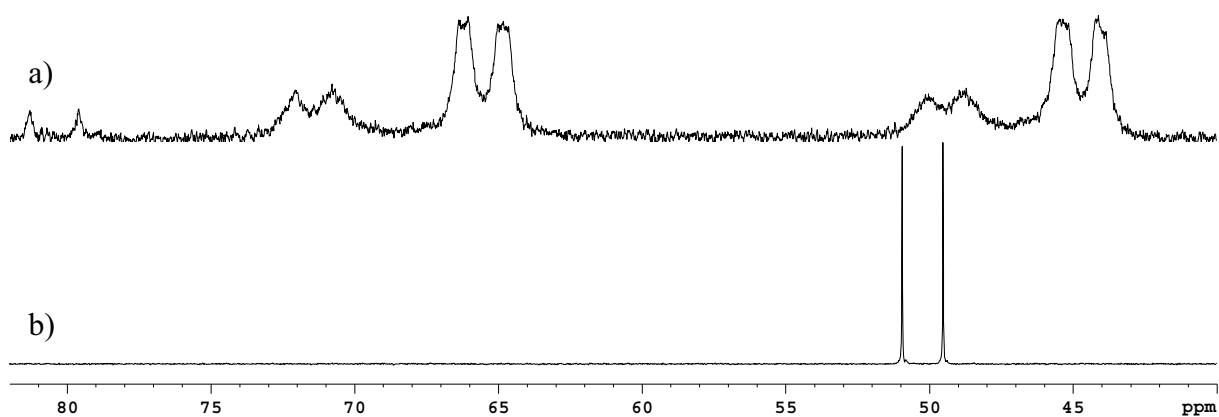


Abbildung 21: Verdrängung des 1-Acetylamino-1-phenylethens vom  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$  durch NBD-Zusatz –  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren. a) gelöste Einkristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$ ; b) Lösung aus a) nach Zugabe von NBD (zehnfacher Überschuss zum Substrat).

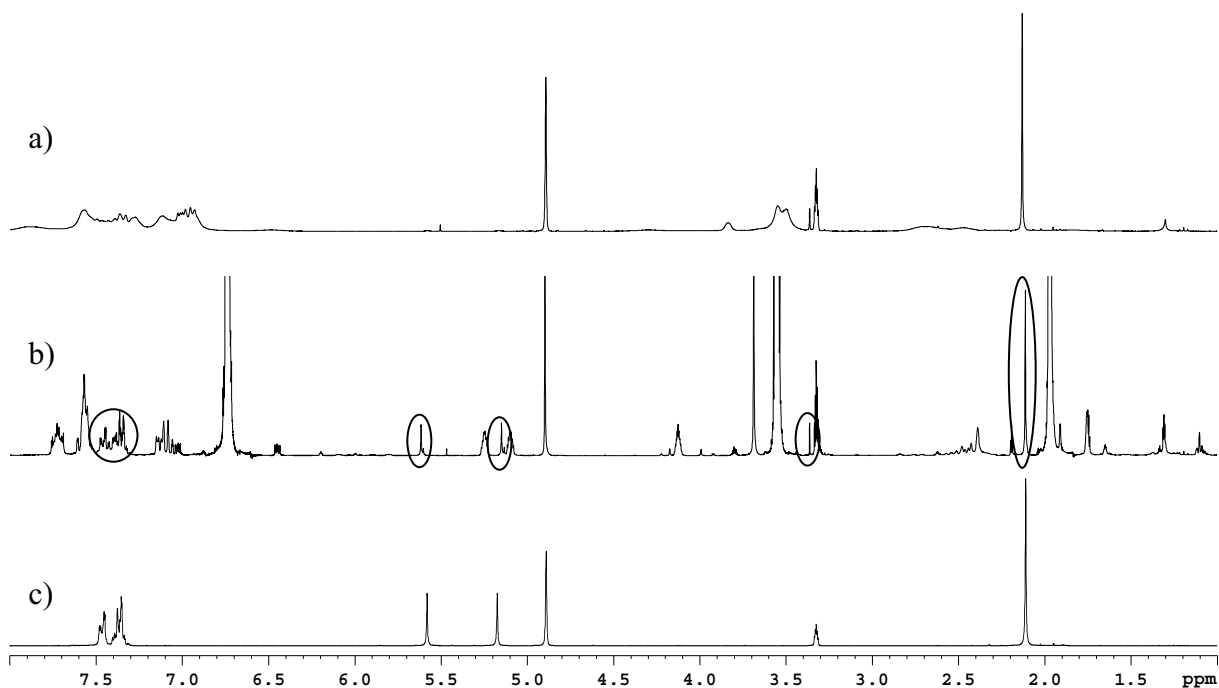


Abbildung 22: Verdrängung des 1-Acetylamino-1-phenylethens vom  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$  durch NBD-Zusatz –  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren. a) gelöste Einkristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$ ; b) Lösung aus a) nach Zugabe von NBD (zehnfacher Überschuss zum Substrat); c) 1-Acetylamino-1-phenylethen. Eingekreist: Signale des freigesetzten Substrates.

#### Tief-Temperatur-NMR-Untersuchungen der Katalysator-Substrat-Komplexe

Es wurde neben dem Einfluss des Katalysator-Substrat-Verhältnisses auch die Temperaturabhängigkeit der Phosphor-NMR-Signale untersucht. In Abbildung 23 sind die bei verschiedenen Temperaturen gemessenen  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren abgebildet.

Mit sinkender Temperatur werden die sehr breiten Signale zunächst schärfer, bevor man erneut eine Verbreiterung der Signale beobachten kann. Bei  $-80^{\circ}\text{C}$  wird das Auftreten zusätzlicher Signale beobachtet, die vermutlich aus einer Aufspaltung des rechten Minor-Signals resultieren. Eine Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Temperatur ist für alle Signale zu beobachten. Diese ist mit Ausnahme des rechten Minor-Signals allerdings nicht besonders stark ausgeprägt.

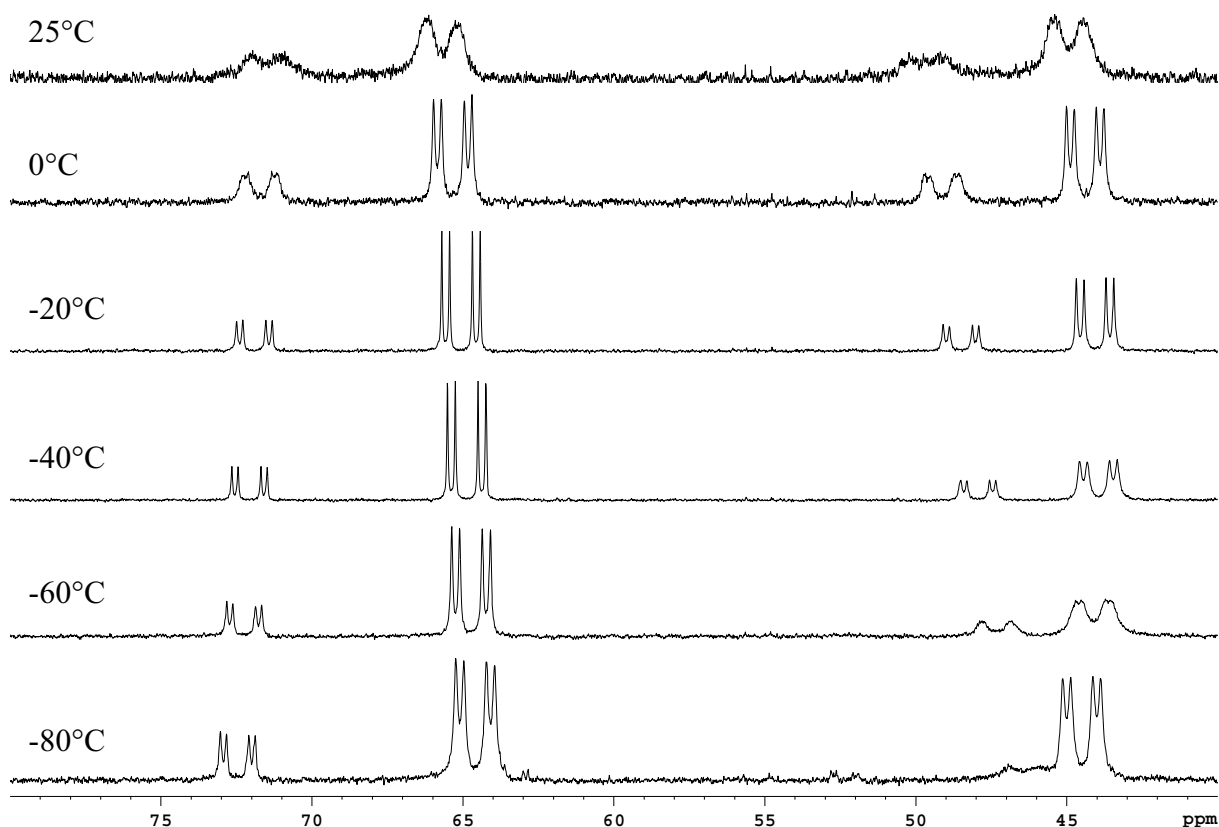


Abbildung 23:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und 1-Acetylamino-1-phenylethen (1 : 5) bei unterschiedlichen Temperaturen.

#### Zur Struktur eines Rh-DIPAMP-Substratkomplexes mit 1-Acetylamino-1-phenylethen

Es gelang die Isolierung von Einkristallen eines Katalysator-Substrat-Komplexes und deren Charakterisierung mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse, Abbildung 24. Dies ist der erste kristallographisch beschriebene Rhodium-Katalysator-Substrat-Komplex mit einem Enamid.

Es sind erwartungsgemäß die olefinische Doppelbindung und der Carboxysauerstoff der Acetylgruppe an das Rhodium gebunden. Die Koordination der Methoxy-Gruppe am Rhodium ist nicht zu beachten ( $\text{Rh1-O3} = 3,62 \text{ \AA}$ )<sup>[108]</sup>.

Die formale oxidative Addition von Wasserstoff von der Rhodium-Seite führt zum (*S*)-Produkt. Die Hydrierung des Substrates in Methanol bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck führt jedoch zu einem Überschuss des (*R*)-Produktes mit einem ee-Wert von 84%. Sofern (wie bei den untersuchten  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten) das Major-Diastereomer isoliert wurde, wäre für dieses System das Major/Minor-Prinzip gültig. Jedoch ist bei diesem völlig neuen Komplex zu prüfen, ob das Major- oder das Minor-Diastereomer auskristallisiert wurde, gerade weil der Minor-Anteil mit 33% recht beachtlich ist.

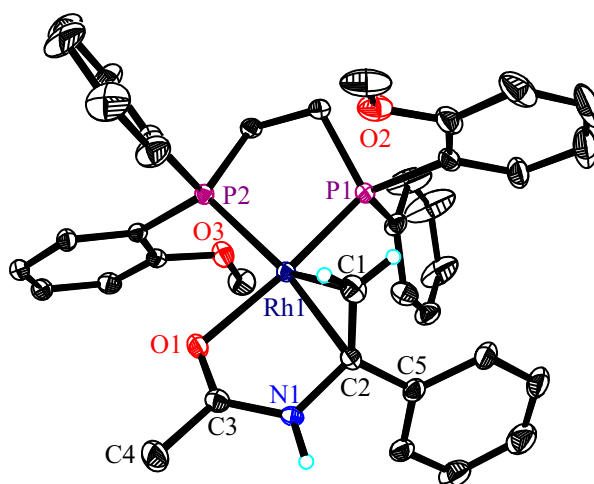


Abbildung 24: Röntgenkristallstrukturanalyse von  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$ . Die Elipsoide entsprechen 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Das  $\text{BF}_4$ -Anion sowie die Mehrzahl der Wasserstoffatome wurde aus Übersichtsgründen weggelassen. Ausgewählte Abstände und Winkel sowie Details zur Struktur finden sich im Anhang, Kapitel 8.6.2..

#### Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie zur Zuordnung des isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes zum Major- oder Minor-Diastereomer

Die isolierten Einkristalle wurden bei tiefer Temperatur (etwa  $-80^\circ\text{C}$ ) aufgelöst <sup>[135]</sup> und bei gleicher Temperatur im  $^{31}\text{P}$ -NMR vermessen. Damit sollte das Gleichgewicht zwischen den Diastereomeren ausgefroren werden, das bei Raumtemperatur innerhalb kurzer Zeit eingestellt ist (siehe Abbildung 21a). In Abbildung 25 ist das bei  $-80^\circ\text{C}$  aufgenommene  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum gezeigt. Da beide Diastereomere nachweisbar sind, ist die Methode für das untersuchte Beispiel ungeeignet <sup>[136]</sup>.

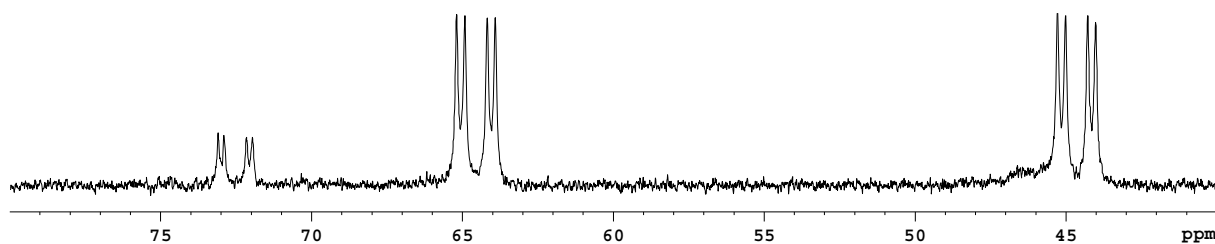


Abbildung 25: Bei  $-80^\circ\text{C}$  gemessenes  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum der bei  $-80^\circ\text{C}$  in Methanol- $\text{d}_4$  aufgelösten Kristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$ .

Mit Hilfe des Wechsels zu einem Lösungsmittel mit geringerer Viskosität sollte nun bei noch tieferer Temperatur nochmals versucht werden, das Gleichgewicht zwischen den Diastereomeren auszufrieren. Deuteriertes Dichlormethan schien für die Untersuchungen geeignet zu sein, da dessen Viskosität selbst bei Temperaturen wie  $-90^\circ\text{C}$  deutlich geringer ist als beim vorher verwendeten Methanol- $\text{d}_4$ . Weiterhin sind ebenfalls beide Substratkomplexe detektierbar, wie die bei Raumtemperatur aufgenommenen  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren in Abbildung 26 zeigen. In diesem Lösungsmittel ist der isolierte Katalysator-Substrat-Komplex außerdem auch bei tiefen Temperaturen deutlich besser löslich als in Methanol, wie aus einem entsprechenden Vorversuch hervorging. Schließlich ist auch der Schmelzpunkt des Dichlormethan- $\text{d}_2$  mit  $-96^\circ\text{C}$  niedrig genug für Tieftemperaturversuche.

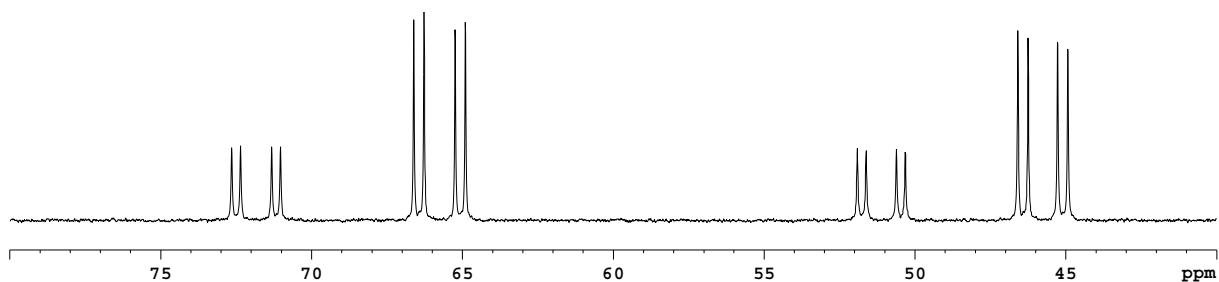


Abbildung 26:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{BF}_4]_2$  <sup>[137]</sup> und 1-Acetylamino-1-phenylethen (1 : 2,5) in Dichlormethan- $\text{d}_2$ .

Dementsprechend wurden isolierte Einkristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$  bei  $-90^\circ\text{C}$  innerhalb von etwa 20 Minuten gelöst und direkt im Anschluss bei gleicher Temperatur im  $^{31}\text{P}$ -NMR vermessen (Abbildung 27a).

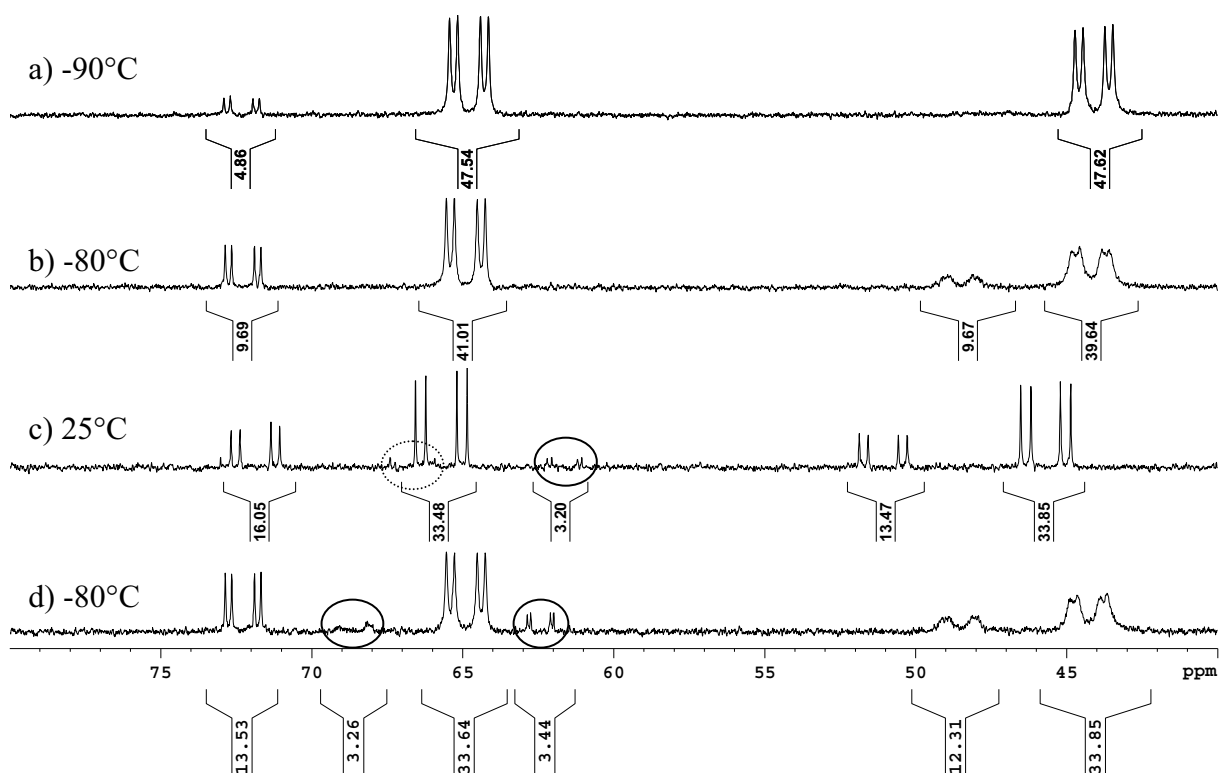


Abbildung 27:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der bei  $-90^\circ\text{C}$  aufgelösten Kristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$  bei verschiedenen Temperaturen in Dichlormethan- $\text{d}_2$ . a)  $-90^\circ\text{C}$ , b)  $-80^\circ\text{C}$ , c)  $25^\circ\text{C}$ , d) Lösung aus c) wieder auf  $-80^\circ\text{C}$  heruntergekühlt.

Leider scheint auch bei  $-90^\circ\text{C}$  in Dichlormethan- $\text{d}_2$  die Äquilibration zwischen den diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexen bereits teilweise stattgefunden zu haben. Eine Erhöhung der Temperatur auf  $-80^\circ\text{C}$  (Abbildung 27b) sorgt für eine Verdoppelung des Anteils des Minor-Komplexes, was möglicherweise auf eine starke Temperaturabhängigkeit der entsprechenden Gleichgewichtskonstante hindeutet. Daraufhin wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt (Abbildung 27c). Es findet die Äquilibration statt. Außerdem wird eine weitere Spezies (eingekreist) mit einem Anteil von 6% <sup>[138]</sup> detektiert. Durch erneutes Herunterkühlen auf  $-80^\circ\text{C}$

(Abbildung 27d) erhält man ein Spektrum, bei dem der Minor-Anteil deutlich höher ist als im ursprünglich bei  $-80^{\circ}\text{C}$  aufgenommenen Spektrum von Abbildung 27b. Daraus kann geschlossen werden, dass das Major-Diastereomer aufgelöst wurde.

Die Festkörper-NMR-Spektroskopie <sup>[139]</sup> scheint nicht zur Lösung des Problems geeignet zu sein, die Struktur der isolierten Kristalle eines Katalysator-Substrat-Komplexes zu einem der Signalsätze im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum zuzuordnen: In einem entsprechenden  $^{31}\text{P}$ -Festkörper-NMR-Spektrum (Abbildung 103 im Anhang) sind mindestens zwei nichtäquivalente Komplexe im Verhältnis von 1:5 nachweisbar.

#### Zusammenfassung

Die Hydrierung des 1-Acetylamino-1-phenylethens lässt sich mit Hilfe der *Michaelis-Menten*-Kinetik beschreiben und verläuft selbst bei recht kleinen Substratmengen als Reaktion nullter Ordnung. Entsprechend werden zwei diastereomere Katalysator-Substrat-Komplexe mit dem  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  gebildet, deren Stabilität vergleichbar mit analogen Komplexen von Dehydroaminosäurederivaten ist. Durch ein Verdrängungsexperiment mit NBD gelang der Beweis, dass die im  $^{31}\text{P}$ -NMR detektierten Signale eindeutig zwei diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexen zuzuordnen sind. Es konnten Einkristalle eines der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe isoliert werden, die mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert wurden. Dies ist die erste Röntgenkristallstrukturanalyse eines derartigen Enamidkomplexes überhaupt.

Leider konnte nicht zweifelsfrei geklärt werden, ob der isolierte Komplex dem Major- oder Minor-Diastereomer zuzuordnen ist. Allerdings liefern die in Dichlormethan- $\text{d}_2$  bei tiefen Temperaturen aufgenommenen  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren Hinweise darauf, dass die isolierten Einkristalle des  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$  dem Major-Diastereomer entsprechen, womit höchstwahrscheinlich das Major/Minor-Prinzip gültig ist.



## 5. Mechanistische Beiträge zur enantioselektiven Hydrierung von Itaconsäurederivaten

### 5.1. Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit Itaconsäuredimethylester

#### Kinetische Messungen zur Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$

Zunächst wurde die Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  unter üblichen Standardbedingungen <sup>[102]</sup> untersucht. Die Wasserstoffaufnahme ist in Abbildung 28 gezeigt (blaue Kurve).

Die Hydrierung ist innerhalb weniger Minuten abgeschlossen (90% ee (*R*)) und es lässt sich eine Anfangsgeschwindigkeit von ca. 15 mL/min abschätzen (rote Gerade). Da für unsere experimentellen Bedingungen maximal eine Geschwindigkeit von ca. 10 mL/min ohne Einfluss von Transportphänomenen (Diffusion des Wasserstoffes aus der Gasphase über die Phasengrenzfläche in die Reaktionslösung) gemessen werden kann <sup>[54a]</sup>, ist die Hydrierung für eine kinetische Interpretation deutlich zu schnell.

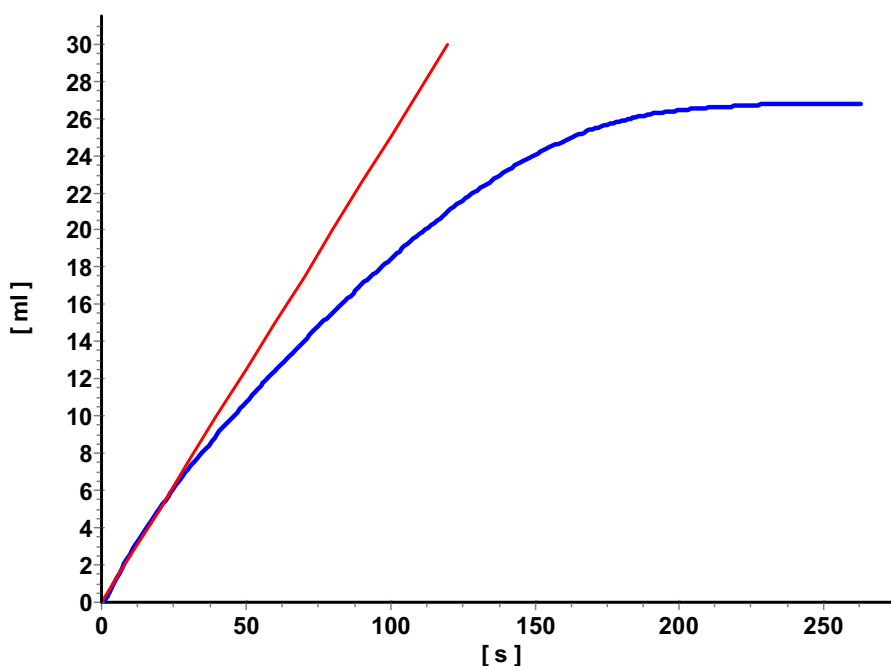


Abbildung 28: Wasserstoffaufnahmekurve der Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup> (blau) und Anfangsgeschwindigkeit (rot).

Eine Reduktion der Katalysatoreinwaage auf die Hälfte führt unter sonst gleichen Bedingungen zu der in Abbildung 29 in blau gezeigten Hydrierkurve, ebenfalls mit einer Enantioselektivität von 90% ee (*R*). Diese ist, wie zu erwarten, schon deutlich langsamer und scheint auch bezüglich einer kinetischen Auswertung geeignet. Die Auswertung der Hydrierkurve nach der zugrunde liegenden *Michaelis-Menten*-Kinetik gemäß Gleichung (8) führt zu einer maximalen

Geschwindigkeit <sup>[131]</sup> von etwa 11 mL/min. Aus der Kurvenform ist jedoch bereits ersichtlich, dass es sich keinesfalls um eine typische Sättigungskinetik handelt, die zu einer linearen Wasserstoffaufnahme führen sollte. Das bedeutet, dass eine experimentelle Überprüfung der *Michaelis-Menten*-Kinetik durch Erhöhung der Substratkonzentration auf Grund des immer noch nicht sicher auszuschließenden Diffusionseinflusses nicht möglich ist. In der Tat zeigt bereits eine Erhöhung der Substratkonzentration auf 3,5 mmol (rote Kurve in Abbildung 29, 91% ee (*R*)), dass die anfängliche Geschwindigkeit mit ca. 10 mL/min noch zu groß für eine eindeutige kinetische Interpretation der Ergebnisse gemäß Gleichung (8) ist.

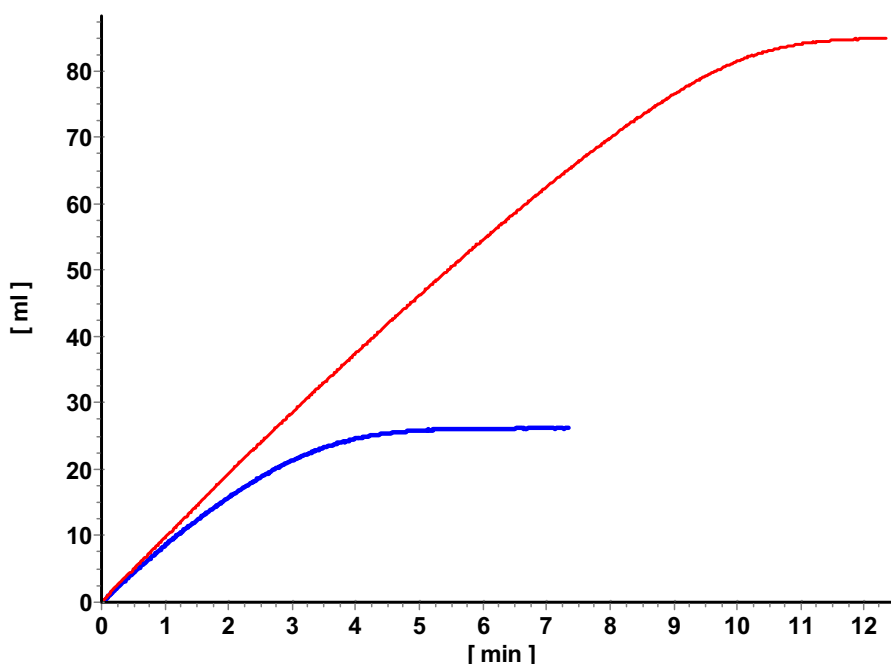


Abbildung 29: Wasserstoffaufnahmekurven der Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit 0,005 mmol  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ . Blau: 1,0 mmol Substrat, rot: 3,5 mmol Substrat.

Eine weitere Reduktion der Katalysatorkonzentration auf jeweils 0,0025 mmol ist aus praktischen Erfahrungen bezüglich der Reproduzierbarkeit nicht sinnvoll. Daher wurde die Temperatur bei jeweils 0,005 mmol Katalysator von 25,0°C auf 20,0°C reduziert. <sup>[140]</sup> In Abbildung 30 sind die Originalhydrierkurven dargestellt <sup>[141]</sup>.

Die Ergebnisse der Auswertung der Hydrierkurven nach der *Michaelis-Menten*-Kinetik sind für die verwendeten Itaconsäuredimethylester-Konzentrationen in Tabelle 5 zusammengefasst, in Abbildung 31 ist die Auswertung als Vergleich experimenteller (blau) und ausgeglichener Werte (rot) stellvertretend für 10,0 mmol Itaconsäuredimethylester gegenübergestellt. <sup>[142]</sup> (Die Angaben beziehen sich jeweils auf das Reaktionsvolumen von 15,0 mL)

Die Ergebnisse aus Tabelle 5 zeigen, dass für verschiedene Substratkonzentrationen im Rahmen der üblichen Reproduzierbarkeit sowohl für die Pseudogeschwindigkeitskonstante  $k_2$ , als auch für die *Michaeliskonstante*  $K_m$  sowie die Enantioselektivität etwa die gleichen Werte resultieren. Aus der mittleren *Michaeliskonstante* von 0,25 mmol folgt, dass bei Substratmengen größer 5,0 mmol <sup>[143]</sup> etwa das Gebiet konstanter, maximal möglicher Geschwindigkeit erreicht wird, vergleiche auch Abbildung 31. Eine weitere Steigerung der Substratmenge auf 20,0 mmol führt praktisch zu keiner weiteren Steigerung der Produktbildungsgeschwindigkeit. Es lässt sich also die erwartete *Michaelis-Menten*-Kinetik experimentell bestätigen.

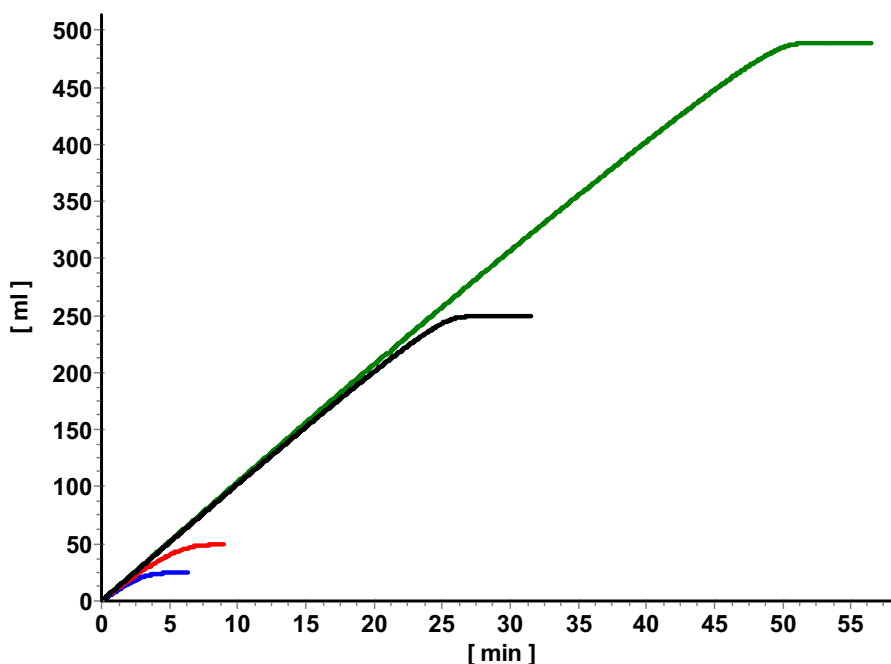


Abbildung 30: Wasserstoffaufnahmekurven der Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit 0,005 mmol  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  bei 20,0°C in Abhängigkeit von der Substratmenge: blau: 1,0 mmol, rot: 2,0 mmol, schwarz: 10,0 mmol, grün: 20,0 mmol.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse der enantioselektiven Hydrierungen von Itaconsäuredimethylester mit 0,005 mmol  $[\text{Rh}((R,R)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  bei 20,0°C.

Substratmenge (mmol)	$k_2$ (1/min)	$K_m$ (mmol/15 mL)	% ee ( <i>R</i> )
1,0	82	0,21	91
2,0	84	0,27	91
10,0	81	0,25	91
20,0	84	0,27	91

Die *Michaeliskonstante* für das System  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  / Itaconsäuredimethylester ist mit 0,25 mmol pro 15 mL (also  $1,65 \cdot 10^{-2}$  mol/L) um Zehnerpotenzen größer als der Kehrwert der von *Halpern* et al. experimentell bestimmten Bruttostabilitätskonstante mit dem prochiralem Olefin (*Z*)-(*N*)-Acetylaminozimtsäuremethylester ( $2,7 \cdot 10^{-5}$  mol/L). Anders ausgedrückt ist die Stabilität der Substratkomplexe für Itaconsäuredimethylester als Substrat deutlich geringer als für (*Z*)-(*N*)-Acetylaminozimtsäuremethylester. Bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:1 sollten also beispielsweise mit Hilfe der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie wesentlich größere Mengen an Solvenskomplex in Lösung zu detektieren sein.

Der Kehrwert der für die Hydrierung des Itaconsäuredimethylesters mit  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  bei 20,0°C ermittelten Michaeliskonstante beträgt 60,6 L/mol. Bei einer NMR-Messung unter Standardbedingungen (siehe Anhang, Kapitel 8.3.), jedoch bei 20,0°C, sollte bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:1 etwa die Hälfte des Rhodiums in Form der

Katalysator-Substrat-Komplexe vorliegen, die andere Hälfte in Form des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes. Beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 wäre immerhin noch ein Anteil des Solvenskomplexes von 8,6% zu erwarten. Der Rest der Signalintensität sollte mit 91,4% auf die diastereomeren Substratkomplexe verteilt sein.

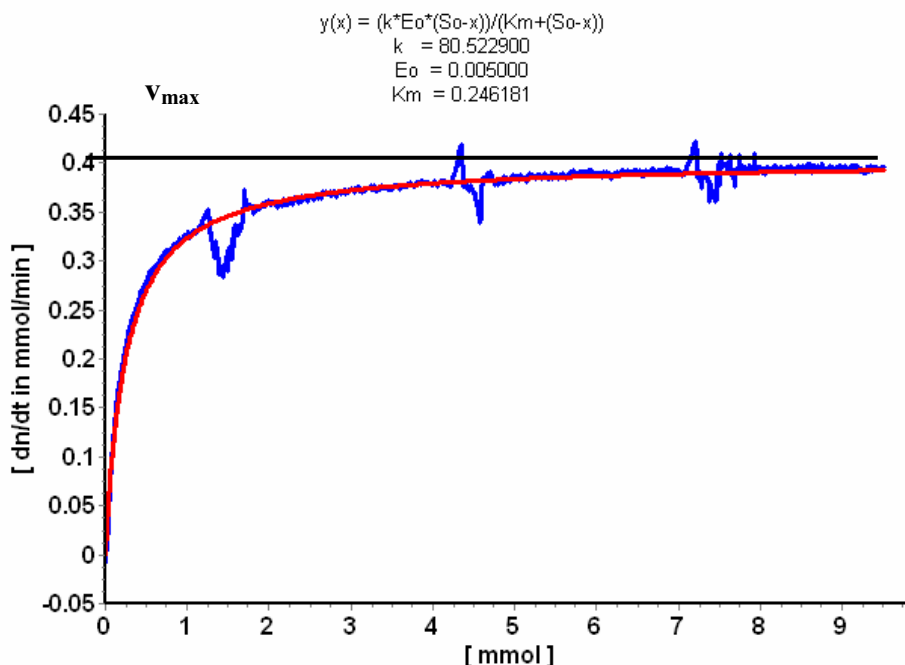


Abbildung 31: Auswertung der experimentell ermittelten (blau) und nach *Michaelis-Menten*-Kinetik berechneten Reaktionsgeschwindigkeit (rot) in Abhängigkeit von der Substratmenge (20,0°C, 10,0 mmol Itaconsäuredimethylester).

Neben den Versuchen bei 20,0°C wurden orientierend noch tiefere Temperaturen für die asymmetrische Hydrierung vermessen, die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Tabelle 6: Zusammenstellung der bei unterschiedlichen Temperaturen ermittelten orientierenden Ergebnisse der enantioselektiven Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit 0,005 mmol [Rh((*R,R*)-DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>.

Temperatur in °C	$k_2$ (1/min)	$K_m$ (mmol/15 mL)	% ee ( <i>R</i> )
25,0	– [144]	– [144]	91
20,0	83 [145]	0,25 [145]	91 [145]
15,0	62	0,21	93
10,0	48	0,17	94

Folgende allgemeine Trends sind zu entnehmen:

- Die Geschwindigkeitskonstante der oxidativen Addition von Wasserstoff an die diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe sinkt erwartungsgemäß mit abnehmender Temperatur.
- Die *Michaelis*konstante sinkt mit abnehmender Temperatur, es sollte also die Brutto-Stabilität der Katalysator-Substratkomplexe steigen, sofern das vorgelagerte Gleichgewicht als

eingestellt zu betrachten ist! Dies finden auch *Halpern* et al. für das Substrat (*Z*)-(*N*)-Acetylaminozimtsäuremethylester. Die Enantioselektivität steigt ebenfalls mit sinkender Temperatur, analog zu den Ergebnissen von *Halpern* et al.<sup>[34g]</sup>.

### NMR-spektroskopische Untersuchung der Bildung von Rh-DIPAMP-Itaconsäuredimethylesterkomplexen

Es wurden Phosphor-NMR-Spektren bei verschiedenen Katalysator-Substrat-Verhältnissen<sup>[105]</sup> zeitnah<sup>[107]</sup> gemessen (Abbildung 32). In allen Fällen wurde die Ausbildung oranger Lösungen beobachtet.

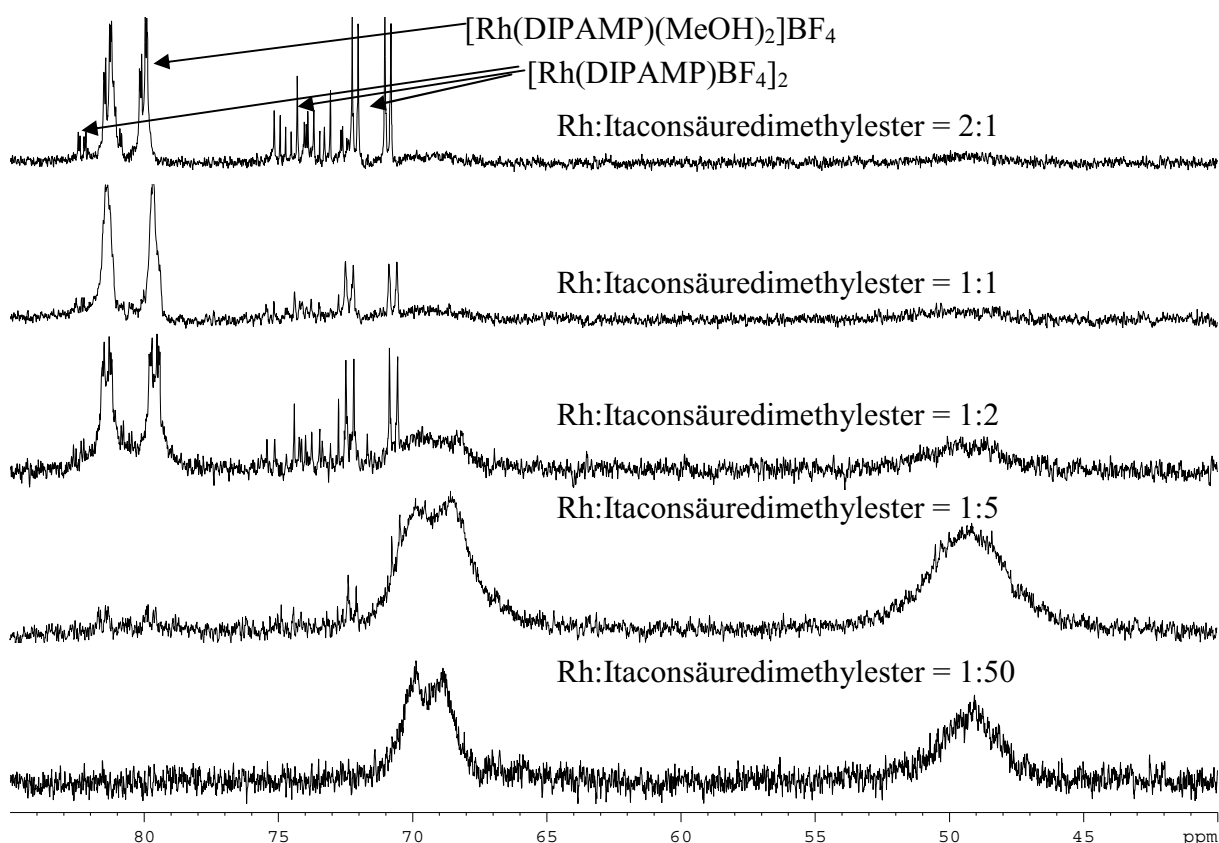


Abbildung 32: <sup>31</sup>P-NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ , zeitnah gemessen<sup>[107]</sup> nach Zugabe von Itaconsäuredimethylester bei verschiedenen Katalysator-Substrat-Verhältnissen<sup>[105]</sup>.

Bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 2:1 finden sich im entsprechenden <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum hauptsächlich die Signale des Solvenskomplexes sowie der aromatenverbrückten Spezies des Typs  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{BF}_4]_2$ <sup>[98]</sup> neben zwei kaum detektierbaren breiten Signalen, die vermutlich dem Major-Katalysator-Substrat-Komplex zuzuordnen sind. Selbst bei einem Verhältnis von 1:1 liegt nur etwa 20% des Rhodiums in Form von Substratkomplex vor. Die übrigen Signale entsprechen dem Lösungsmittelkomplex sowie den bereits erwähnten Rh-Zweikern-Komplexen. Die Signale des Katalysator-Substrat-Komplexes machen beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:2 einen Anteil von etwa 40%, beim Verhältnis 1:5 etwa 85% aus<sup>[146]</sup>. Bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:50 ist nur noch der Katalysator-Substrat-Komplex detektierbar. Daraus kann geschlossen werden, dass nur ein großer Überschuss an Substrat im Sinne eines chemischen Gleichgewichts zur verstärkten Bildung von Katalysator-Substrat-Komplex führt.

In Übereinstimmung mit den kinetischen Befunden der Hydrierung sind die gebildeten Katalysator-Substrat-Komplexe deutlich weniger stabil als bei den Substraten (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester und (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester.

In allen Spektren aus Abbildung 32 sind die Katalysator-Substrat-Komplex-Signale stark verbreitert. Dies kann mehrere Ursachen haben: Innerhalb der NMR-Zeitskala könnte es zum teilweisen oder vollständigen Ablösen des Substrates vom Rhodium mit anschließender erneuter Koordination kommen. Eine Verbreiterung der Phosphorsignale könnte auch durch die zusätzliche Koordination der MeO-Gruppe des Liganden hervorgerufen werden.

Zur Kontrolle der Zeitabhängigkeit der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale, für die Brown et al. zumindest für Rhodiumkomplexe anderer Itaconsäurederivate Hinweise fanden [76,77,147], wurde eine Probe einmal direkt nach Probenpräparation und einmal 24 Stunden später gemessen (siehe Abbildung 104 im Anhang). Es treten keine nennenswerten Veränderungen innerhalb dieses Zeitraumes auf.

### Tief-Temperatur-NMR-Untersuchungen der Katalysator-Substrat-Komplexe

Mittels stufenweisem Herunterkühlen einer Lösung mit Rh-DIPAMP-Solvenskomplex und Itaconsäuredimethylester im Verhältnis 1:5 sollte nun geprüft werden, ob die dynamischen Effekte „ausgefroren“ werden können und eventuell auch das zu erwartende entsprechende Minor-Diastereomer detektierbar wird. Die frisch präparierte Lösung wurde, beginnend bei Raumtemperatur, jeweils um etwa 20°C langsam heruntergekühlt und NMR-spektroskopisch vermessen. Die resultierenden  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren sind in Abbildung 33 gezeigt.

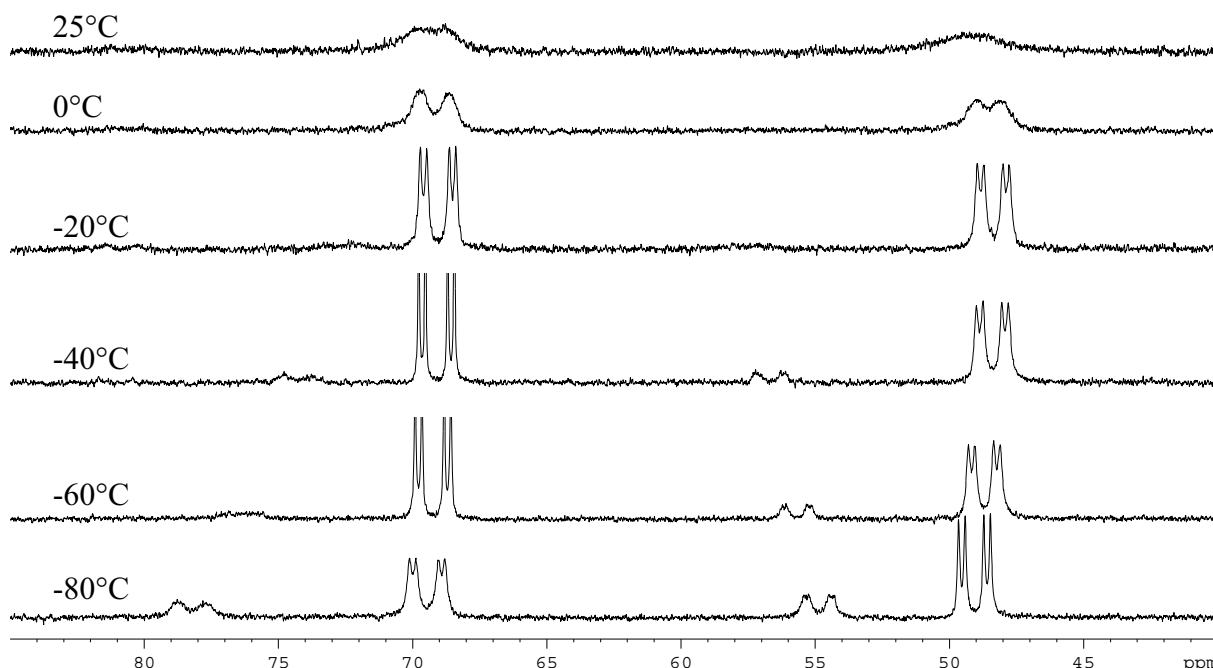


Abbildung 33:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäuredimethylester im Verhältnis von 1:5 bei unterschiedlichen Temperaturen.

Wie bereits beschrieben, findet man bei 25°C nur einen Substratkomplex neben Spuren vom Solvenskomplex und der Signale der bis-arylverbrückten Katalysatorspezies. Beim Herunterkühlen werden auch die P-Rh- und P-P-Kopplungen sichtbar [148]. Desweiteren kommt nun ein weiterer Signalsatz zum Vorschein, der dem Minor-Diastereomer zuzuordnen ist. Dieser ist bei Raumtemperatur entweder unter den Major-Signalen verborgen oder vorher aufgrund der starken

Verbreiterung nicht sichtbar. Es ist außerdem möglich, dass der Minor-Komplex im Vergleich zum Major-Komplex mit sinkender Temperatur stabiler wird und im Umkehrschluss bei Raumtemperatur nur zu geringem Anteil vorhanden ist <sup>[149]</sup>.

Während die chemische Verschiebung der Major-Signale offensichtlich nahezu unabhängig von der Temperatur ist, ändert sich die Lage der Minor-Signale um einige ppm bei Temperaturdifferenzen von 20°C.

Nach Abschluss der Tieftemperatur-NMR-Messung wurde eine beachtliche Menge an – leider nicht für die Röntgenkristallstrukturanalyse geeigneten – Kristallen im NMR-Röhrchen gefunden, die offensichtlich einem der Katalysator-Substrat-Komplexe zuzuordnen sind. Dies weist einerseits auf die schlechte Löslichkeit der Verbindung bei tiefer Temperatur hin, vor allem aber auf die Möglichkeit der Isolierung eines Katalysator-Substrat-Komplexes. Auch könnte das Auskristallisieren des Major-Substratkomplexes das beschriebene Ansteigen des Minor-Anteils mit sinkender Temperatur erklären, sofern die Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichtes zwischen den Diastereomeren gestört ist.

#### Diskussion der Röntgenkristallstruktur eines Rh-DIPAMP-Substrat-Komplexes mit Itaconsäuredimethylester

Durch Übersichten einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure im Verhältnis 1:5 mit Diethylether konnten Einkristalle isoliert und einer davon mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert werden. In Abbildung 34 ist die entsprechende Struktur gezeigt <sup>[150]</sup>. Ausgewählte Abstände und Winkel der Röntgenkristallstruktur sind im Anhang, Kapitel 8.6.2. zu finden. Nach aktuellem Stand der Literatur ist dies die erste Röntgenkristallstrukturanalyse eines Rh-Bisphosphan-Komplexes mit einem Itaconsäurederivat.

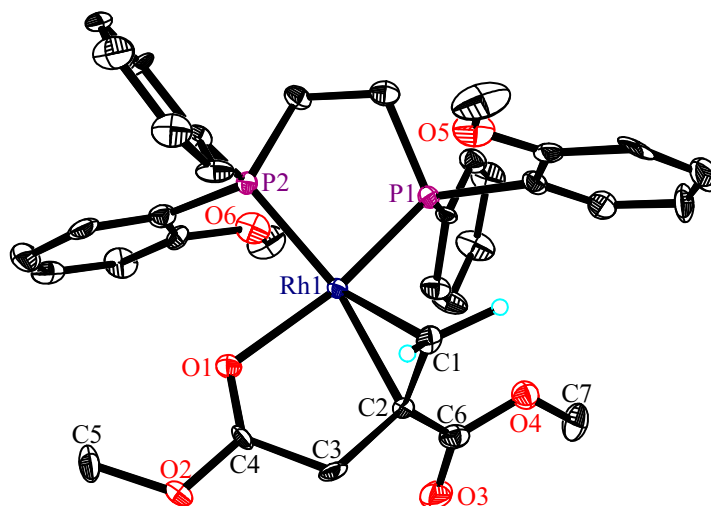


Abbildung 34: Röntgenkristallstruktur des Komplexes  $[\text{Rh}((S,S)\text{-(DIPAMP)(Itaconsäuredimethylester)})]\text{BF}_4$ . Die Elipsoide entsprechen 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ein Komplex-Kation, beide  $\text{BF}_4$ -Anionen sowie die Mehrzahl der Wasserstoffatome sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet. Ausgewählte Abstände und Winkel sowie Details zur Struktur finden sich im Anhang, Kapitel 8.6.2..

Die Koordination des Substrates erfolgt über die C-C-Doppelbindung und den  $\beta$ -ständigen Carbonylsauerstoff unter Bildung des größeren der beiden möglichen Ringe <sup>[151]</sup>. Mit einem



Abstand von 3,61 Å bzw. 3,74 Å <sup>[150]</sup> ist keine Methoxy-Funktion des DIPAMP-Liganden in Wechselwirkung mit dem Rhodium <sup>[108]</sup>.

Der beschriebene Koordinationsmodus des Rh-DIPAMP-Komplexes mit Itaconsäuredimethylester entspricht dem bereits in der Literatur postulierten, jedoch nicht bewiesenen, Modus <sup>[78b]</sup>, der auch für verschiedene  $\alpha$ - <sup>[34h,41,42]</sup> und  $\beta$ -Dehydroaminosäurekomplexe <sup>[61]</sup> des Rh-DIPAMP-Systems gefunden wurde.

Die formale Hydrierung des in Abbildung 34 gezeigten Katalysator-Substrat-Komplexes unter Übertragung des Wasserstoffes von der Rhodiumseite würde zum (*R*)-Produkt führen. Da bei Verwendung des [Rh((*S,S*)-DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> unter den Standardhydrierbedingungen (1 bar, 25°C), das (*S*)-Enantiomer im Überschuss gebildet wird, der isolierte Komplex jedoch zum (*R*)-Enantiomer führt, scheint das System dem Major/Minor-Prinzip zu entsprechen, sofern die gezeigte Struktur dem Major-Substrat-Komplex zugeordnet werden kann.

Mittels Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie sollte, wie oben und in <sup>[42,61]</sup> beschrieben, die Zuordnung der isolierten diastereomerenreinen Einkristalle zu einem der im <sup>31</sup>P-NMR detektierten Signalsätze erfolgen. Es wurde versucht, entsprechend charakterisierte Einkristalle bei etwa -80°C in Methanol-d<sub>4</sub> aufzulösen, was aufgrund der schlechten Löslichkeit bei dieser Temperatur nahezu unmöglich war. Auch die Erhöhung der Temperatur auf etwa -60°C brachte keine sichtbare Verbesserung. Die NMR-Spektren konnten auch innerhalb von mehreren Stunden NMR-Messzeit bei -60°C nicht genügend akkumuliert werden. Damit ist diese Methode bei diesen Katalysator-Substrat-Komplex nicht zur Klärung des Sachverhalts geeignet.

### Festkörper-NMR-spektroskopische Untersuchungen des Komplexes [Rh(DIPAMP)(Itaconsäuredimethylester)]BF<sub>4</sub>

Als alternative Methode bietet sich die Festkörper-NMR-Spektroskopie an <sup>[152]</sup>. Mit deren Hilfe lässt sich ein NMR-Spektrum eines einzelnen – gegebenenfalls diastereomeren – Komplexes im festen Aggregatzustand messen.

Ziel war die Korrelation der Signale aus dem Festkörper-NMR, die den Ergebnissen der Röntgenkristallstrukturanalyse entsprechen, mit Signalen der Tieftemperatur-Messung <sup>[153]</sup> der äquilibrierten Lösung aus Rh-DIPAMP-Solvenskomplex und Itaconsäuredimethylester über die chemische Verschiebung und die P-Rh-Kopplungskonstanten.

Bisher ist die Festkörper-NMR-Messung allerdings nicht für Rh-Komplexe mit bis-chelatisierenden Liganden beschrieben worden. Lediglich für Metallkomplexe (inklusive Rhodium) mit *einzähnigen* Phosphan-Liganden gibt es Festkörper-NMR-Untersuchungen in der Literatur <sup>[154]</sup>. In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Festkörper-NMR-Spektroskopie zur Strukturaufklärung bei diesen Verbindungstypen beitragen kann. Es konnten so über zweidimensionale <sup>31</sup>P-NMR-Spektroskopie Aussagen zur räumlichen Anordnung der Phosphanliganden zueinander gemacht werden.

Problematisch bei der Durchführung der geplanten <sup>31</sup>P-Festkörper-NMR-Messungen ist die benötigte Menge an diastereomerenreinen Einkristallen vom entsprechenden Substratkomplex (ca. 100 mg!). Hinzu kommen außerdem die Anforderungen an die Probe selbst: Sie sollte gleichmäßig kristallin sein, also aus möglichst kleinen Kristallen bestehen, die eine einheitliche Größe haben.

Die benötigten 100 mg Einkristalle (0,12 mmol) des Katalysator-Substrat-Komplexes wurden aus dem Rh-DIPAMP-Solvenskomplex generiert, isoliert und zunächst auf Kristallinität überprüft. In Abbildung 35 ist das Resultat in Form eines Pulver-Diffraktogramms dargestellt. Die sich deutlich abzeichnenden in sich homogenen Ringe belegen, dass die Probe gleichmäßig kristallin ist und die Kristalle eine einheitliche Größe besitzen <sup>[155]</sup>.



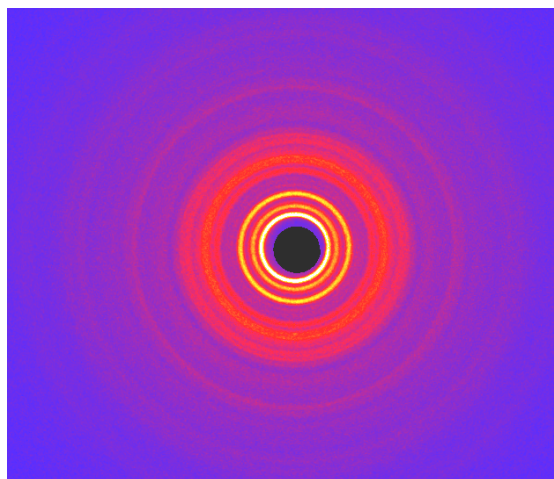


Abbildung 35: Pulver-Diffraktogramm der Einkristalle des  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Itaconsäuredimethylester})]\text{BF}_4$ .

Damit waren alle Anforderungen an die Festkörper-NMR-Spektroskopie erfüllt. Das resultierende Phosphorspektrum findet sich in Abbildung 36. Es wurde außerdem ein Doppelquantenexperiment zur Zuordnung der jeweiligen Signalsätze zueinander durchgeführt (Abbildung 37). Damit konnte gezeigt werden, dass jeweils die auf einer Linie liegenden Signale bei 71,0 ppm und 59,9 ppm sowie bei 66,4 ppm und 51,1 ppm einer Spezies zuzuordnen sind, vergleiche mit Abbildung 36. Die übrigen Signale sind Kreuzsignale, also die Korrelation mit sich selbst, die im Experiment nicht unterdrückt werden konnten.

Interessanterweise werden im  $^{31}\text{P}$ -Festkörper-NMR (Abbildung 36) die Signale von zwei magnetisch inäquivalenten Komplexen gefunden, deren Integrale etwa gleich groß sind. Dies kann auf die zwei unabhängige Moleküle zurückgeführt werden, die in der Röntgenkristallstrukturanalyse pro Elementarzelle gefunden werden.

In Tabelle 7 werden die chemischen Verschiebungen und P-Rh-Kopplungen der Festkörper-NMR-Messung mit den Daten der Tieftemperaturmessung bei  $-80^\circ\text{C}$  in Lösung verglichen.

Die chemischen Verschiebungen sind auf Grund der großen Unterschiede zwischen Festkörper-NMR und Lösungs-NMR offensichtlich ungeeignet für die Zuordnung der Festkörpersignale zu Major- bzw. Minor-Substratkomplex. Dagegen findet man bei den Kopplungskonstanten Paare die tendenziell zusammenpassen: Die P-Rh-Kopplung von 171 Hz ( $P_1^{\text{fest}}$ ) der Festkörper-NMR-Messung kommen den 174 Hz ( $P_{\text{Maj1}}^{\text{tief-T}}$ ) des einen Major-Signals sehr nahe, wohingegen der Unterschied zu den 163 Hz ( $P_{\text{Min1}}^{\text{tief-T}}$ ) des entsprechenden Minorsignals deutlich größer ist. Das andere Majorsignal mit einer Kopplung von 153 Hz ( $P_{\text{Maj2}}^{\text{tief-T}}$ ) stimmt ebenfalls eher mit den 159 Hz ( $P_3^{\text{fest}}$ ) des anderen Festkörpersignals überein als die 144 Hz des entsprechenden Minor-Signals ( $P_{\text{Min2}}^{\text{tief-T}}$ ).

Zur Überprüfung des in der Festkörper-NMR-Messung verwendeten feinkristallinen Materials auf mögliche Oxidation<sup>[156]</sup> wurde nach Abschluss aller Messungen bei Raumtemperatur ein Teil der Probe in Methanol- $d_4$  aufgelöst und von der resultierenden Lösung ein  $^{31}\text{P}$ -NMR aufgenommen. Es resultierte erwartungsgemäß das Spektrum, das bereits beim Lösen von Rh-DIPAMP-Solvenskomplex und Itaconsäuredimethylester im Verhältnis 1:1 erhalten wurde (siehe Anhang, Abbildung 105). Somit konnte bestätigt werden, dass die Festkörper-NMR-Spektren von Kristallen des Katalysator-Substrat-Komplexes demselben entsprechen und nicht etwa dem Oxidationsprodukt des Liganden.

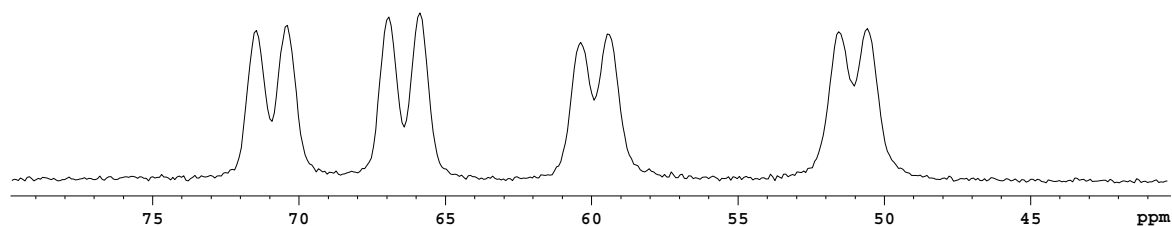


Abbildung 36:  $^{31}\text{P}$ -Festkörper-NMR von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Itaconsäuredimethylester})]\text{BF}_4$ .

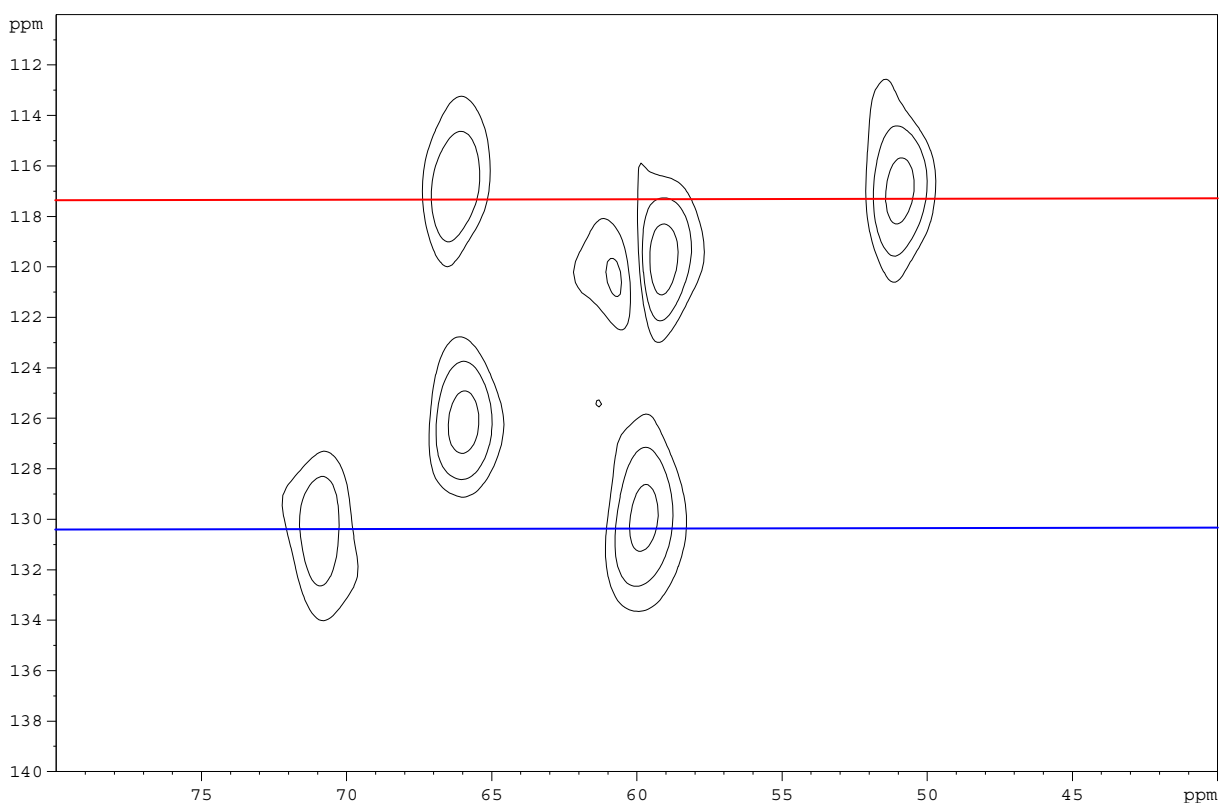


Abbildung 37: Doppelquantenexperiment zur Korrelation der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale. Die jeweils auf einer Linie, parallel zur x-Achse, befindlichen Signale gehören zu einer Spezies, die verbleibenden Signale sind Kreuzsignale.

Tabelle 7: Vergleich der Daten der Tieftemperatur-NMR-Messung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Itaconsäuredimethylester})]\text{BF}_4$  in Lösung mit den NMR-Daten der Festkörper-NMR-Messung.

Lösungs-NMR		$\text{P}_{\text{Maj1}}^{\text{tief-T}}$	$\text{P}_{\text{Min1}}^{\text{tief-T}}$	$\text{P}_{\text{Maj2}}^{\text{tief-T}}$	$\text{P}_{\text{Min2}}^{\text{tief-T}}$
	$\delta$ [ppm]	69,5	78,2	49,1	55,0
	J [Hz]	174	163	153	144
Festkörper-NMR		$\text{P}_1^{\text{fest}}$	$\text{P}_2^{\text{fest}}$	$\text{P}_3^{\text{fest}}$	$\text{P}_4^{\text{fest}}$
	$\delta$ [ppm]	71,0	66,4	59,9	51,1
	J [Hz]	171	171	159	159

Die experimentellen Befunde deuten also stark darauf hin, dass tatsächlich der Major-Substratkomplex isoliert wurde. Da dieser formal zum Unterschussenantiomer bei der Hydrierung führt, scheint – in Analogie zu einigen in der Literatur beschriebenen Hydrierungen von prochiralen Olefinen <sup>[34d,g,h,35e,42a]</sup> – für die Hydrierung des Itaconsäuredimethylesters das Major/Minor-Konzept zu gelten.

### Zusammenfassung

Die Hydrierung von Itaconsäuredimethylester mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator verläuft bei 20°C und 1 bar in Methanol nach *Michaelis-Menten*-Kinetik mit einer Enantioselektivität von 91% ee. Durch die bei Raumtemperatur unter Standardbedingungen zu hohe Geschwindigkeit der Hydrierung war eine entsprechende Auswertung der kinetischen Daten bei 25°C aufgrund des möglichen Diffusionseinflusses nicht möglich. Die *Michaelis*-konstante bei 20°C ist mit etwa 0,25 mmol bei 15,0 mL Lösungsmittel relativ groß, so dass man den Sättigungsbereich der *Michaelis-Menten*-Kinetik auf Grund der geringen thermodynamischen Stabilität der Katalysator-Substrat-Komplexe erst bei großen Katalysator-Substrat-Verhältnissen erreicht. Das Substrat bildet mit  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  zwei diastereomere Katalysator-Substrat-Komplexe, die allerdings deutlich weniger stabil sind als bisher untersuchte Rh-DIPAMP-Komplexe mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -Dehydroamino-säurederivaten. Die <sup>31</sup>P-NMR-Spektren sind unabhängig von der Zeitspanne zwischen Probenpräparation und Messung und zeichnen sich durch eine starke Verbreiterung der Signale des Major-Substratkomplexes aus. Die Röntgenkristallstrukturanalyse des isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes zeigt die erwartete Koordination der olefinischen Doppelbindung und des  $\beta$ -Carbonyl-Sauerstoffes. Der Komplex, der bei Reaktion mit Wasserstoff zum Unterschussenantiomer führt, kann mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie höchstwahrscheinlich dem Major-Diastereomer zugeordnet werden, wonach das Major/Minor-Prinzip gültig sein sollte.

## 5.2. Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit Itaconsäure

### Kinetik der Hydrierung von Itaconsäure mit $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$

Die Hydrierung von Itaconsäure mit dem DIPAMP-Katalysator ist prinzipiell in der Literatur beschrieben. Es wurde eine Selektivitätserhöhung mit abnehmender Substratkonzentration sowie die Temperaturabhängigkeit von Katalysator-Substrat-Komplexen <sup>[70c]</sup> beschrieben.

Die Hydrierung unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup> ist nach wenigen Minuten abgeschlossen und führt zu einem ee-Wert von durchschnittlich 80 % (*S*) (3 Messungen). Jedoch zeigen diese Hydrierungen nur etwa 35-50 % Umsatz sowie eine sehr schlechte Reproduzierbarkeit der Aktivität sowie der Enantioselektivität. Es bestätigt sich die von *Brown et al.* in <sup>[77]</sup> beschriebene Entfärbung der Lösung nach kurzer Zeit.

Die Variation der Substratkonzentration zeigt überraschenderweise, dass mit steigendem Substratanteil (Abbildung 38) unter sonst gleichen Standard-Bedingungen der erreichbare Umsatz kontinuierlich absinkt. Nur bei einer Substratkonzentration von 0,54 mmol wird praktisch vollständiger Umsatz laut Wasserstoffaufnahme und gaschromatographischer Analyse der Reaktionslösung erhalten. Bei der eingesetzten Substratmenge von 3,5 mmol werden dagegen nur noch 5 % Umsatz erzielt. Die Ursachen für diese mit steigender Substratkonzentration einhergehende drastische Katalysatordeaktivierung, die bisher in der Literatur nicht beschrieben ist, sind völlig unklar <sup>[157]</sup>.

Gleichzeitig steigt mit steigender Substratkonzentration der ee-Wert von 76 % (*S*) (0,54 mmol Itaconsäure) auf 85 % (*S*) (3,5 mmol Itaconsäure) an <sup>[158]</sup>.

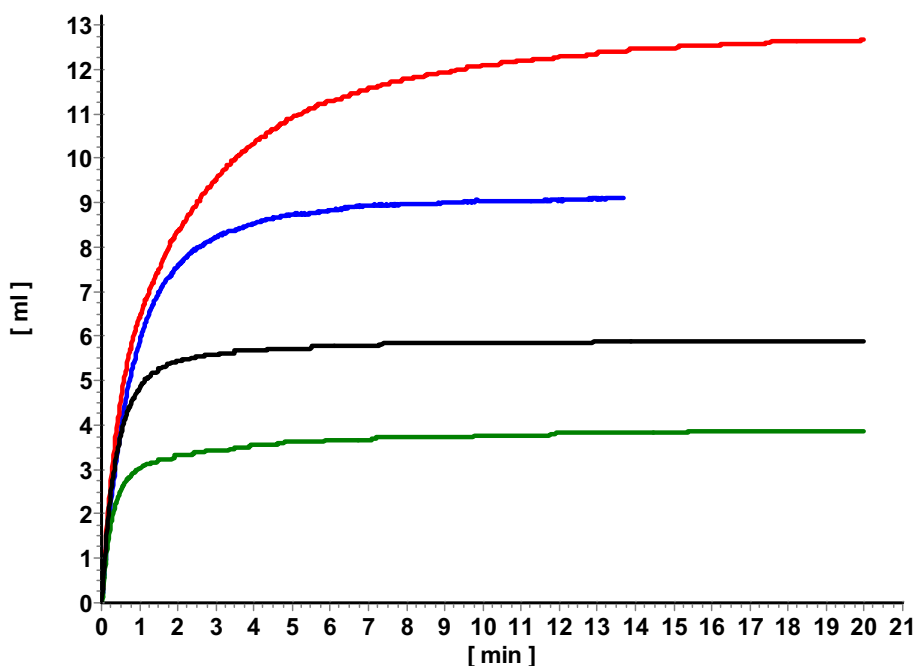


Abbildung 38: Hydrierung von Itaconsäure mit  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup>: Variation der Substratkonzentration (rot = 0,54 mmol, blau = 1,0 mmol, schwarz = 2,0 mmol, grün = 3,5 mmol).

Steigende Verdünnung durch Variation der Lösungsmittelmenge (Erniedrigung der Substratkonzentration) führt unter sonst gleichen Standard-Bedingungen zu vollständigeren Umsätzen sowie zu größer werdenden Enantioselektivitäten, vergleiche Abbildung 39.

Das Phänomen der offensichtlichen Katalysatoralterung erlaubt keine einfache kinetische Interpretation der Hydrierungen im Rahmen der *Michaelis-Menten*-Kinetik.

Die experimentellen Befunde, die wegen der schlechten Reproduzierbarkeit nur orientierenden Charakter haben können, zeigen, dass mit steigender Substratkonzentration (entweder durch Erhöhung der Substratkonzentration bei gleicher Katalysatorkonzentration oder kleiner werdender Lösungsmittelmenge (Verdünnung) bei gleicher Substrat- und Katalysatormenge) der erreichbare Umsatz sinkt.

Der ee-Wert vergrößert sich dagegen, wenn die Substratkonzentration bei gleicher Katalysatorkonzentration erhöht wird bzw. wenn bei gleichem Katalysator/Substratverhältnis die Lösungsmittelmenge erhöht wird.

Wegen der Komplexität des Systems sind die im folgenden Teil beschriebenen, besonders NMR-spektroskopischen, Messungen von besonderem Interesse und sollten klärende Informationen liefern.

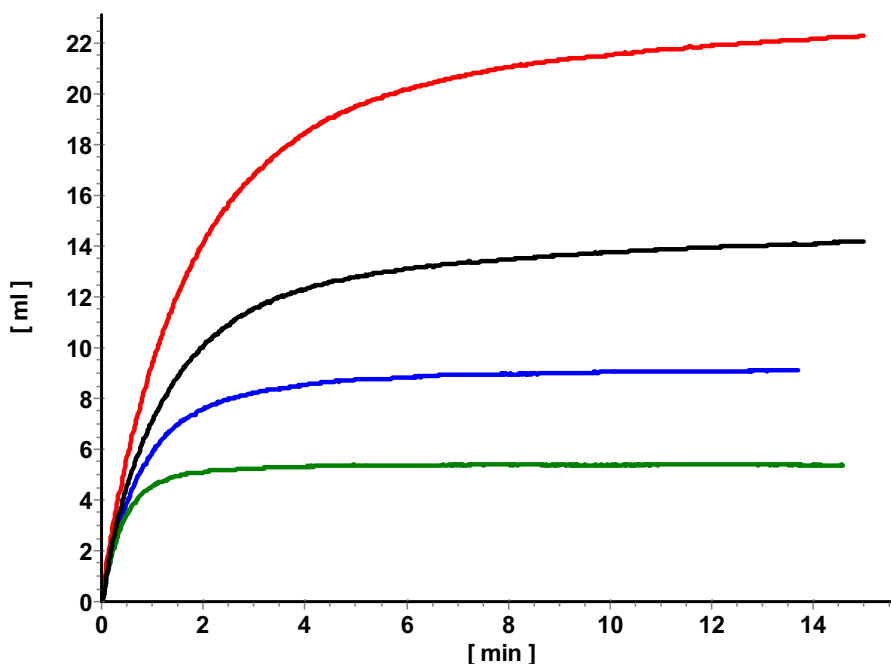


Abbildung 39: Hydrierung von Itaconsäure mit  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup>: Variation der Lösungsmittelmenge (rot = 45,0 ml (91 % ee (*S*)), schwarz = 30,0 ml (89 % ee (*S*)), blau = 15,0 ml (87 % ee (*S*)), grün = 7,5 ml (84 % ee (*S*)).

#### NMR-spektroskopische Untersuchung der Bildung von Rh-DIPAMP-Itaconsäure-Komplexen

Auch für Itaconsäure als Substrat wurde zunächst bei unterschiedlichen Katalysator-Substrat-Verhältnissen <sup>[105]</sup> jeweils zeitnah <sup>[107]</sup> ein <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum gemessen (Abbildung 40).

Selbst bei einem Verhältnis Rh:Substrat von 2:1 liegt fast die Hälfte (ca. 48%) des Katalysators offenbar in Form der beiden diastereomeren Substratkomplexe <sup>[159]</sup> vor. Im Gegensatz zum Dimethylester sind bereits ab einem Verhältnis von 1:1 keine Signale vom Solvenskomplex bzw. den damit im Gleichgewicht stehenden  $\eta^6$ -verbrückten Aromatenkomplexen zu sehen, was eine größere Stabilität der Substratkomplexe im Vergleich zum entsprechenden Dimethylester beweist. Die Bruttostabilitätskonstante der gebildeten Katalysator-Substrat-Komplexe der Itaconsäure mit dem Rh-DIPAMP-System ist also vergleichbar mit der von Rh-DIPAMP-Substratkomplexen mit  $\alpha$ -Acylaminoacrylaten wie dem (*Z*)-(*N*)-Acetylaminozimtsäuremethylester (s.o.).

Wie aus Abbildung 40 ersichtlich ist, können in Lösung zwei verschiedene Substratkomplexe detektiert werden. Auffallend ist die Abhängigkeit des Diasteomerenverhältnisses von der Substratkonzentration: Bei einem Verhältnis von 1:40 <sup>[160]</sup> ist der Anteil der Minor-Signale mit 10% mehr als doppelt so groß wie beim Verhältnis von 1:1 (4%). Außerdem verschieben sich die Major-Signale mit steigendem Substratanteil voneinander weg, insbesondere beim Übergang vom Katalysator-Substrat-Verhältnis 2:1 zum Verhältnis 1:1.

Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zum (*Z*)-(*N*)-Acetylaminozimtsäuremethylester sowie zum Itaconsäuredimethylester, deren Komplexe mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator im <sup>31</sup>P-NMR Signale liefern, deren Verhältnisse und chemische Verschiebungen *unabhängig* von der Substratkonzentration sind.

Die jeweils präparierten Lösungen entfärbten sich innerhalb einiger Minuten von orange über gelb bis nahezu farblos. In allen NMR-Messungen kann deshalb nur der Zustand untersucht

werden, bei dem die Entfärbung der Lösung bereits abgeschlossen ist. Dieses prinzipiell auch von *Brown* et al. beobachtete Verhalten <sup>[77]</sup> deutet auf die Umwandlung der primär gebildeten Spezies über die Zeit hin. Die Autoren haben u. a. die Komplexierung des Rh-DIPAMP-Katalysators mit Itaconsäure bei tiefen Temperaturen untersucht. Jedoch wurde in dieser Arbeit keine zeitliche Abhängigkeit der <sup>31</sup>P-NMR-Signale beschrieben.

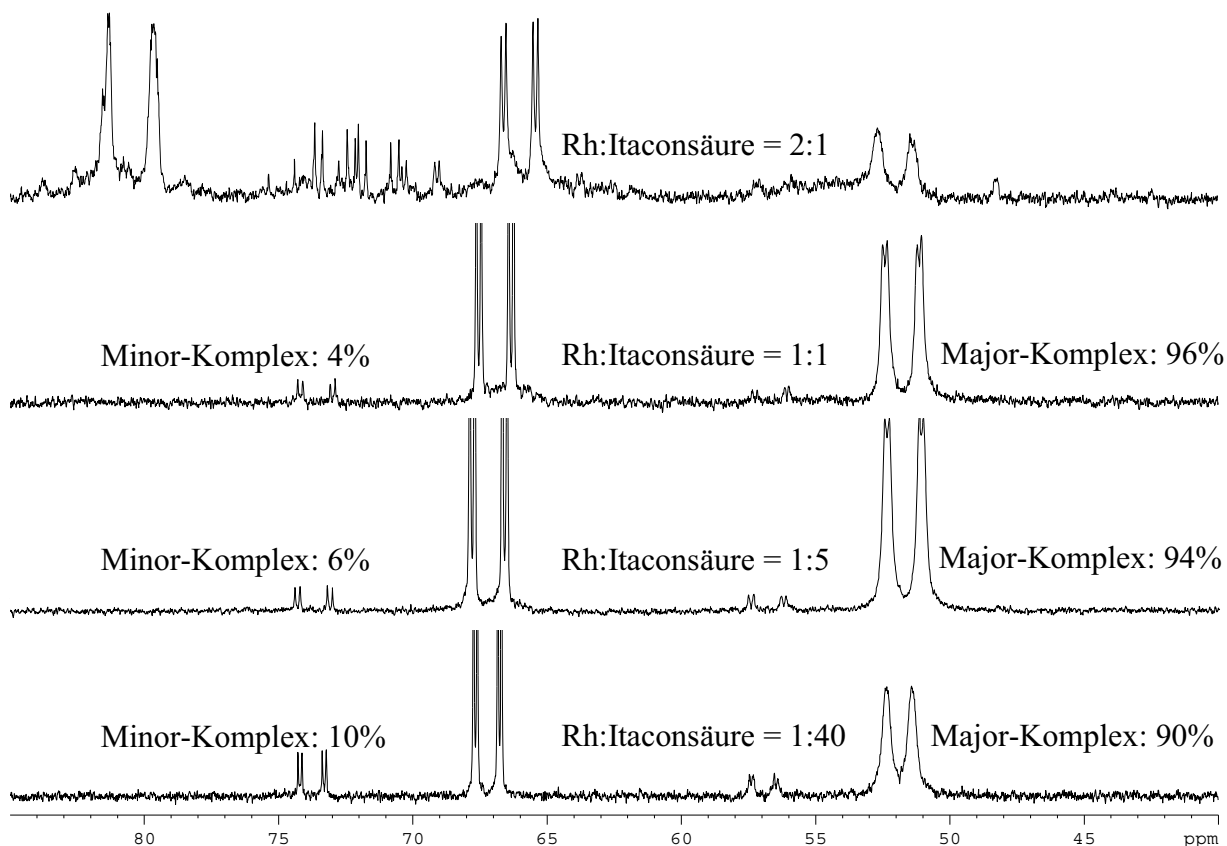


Abbildung 40: Zeitnahe <sup>[107]</sup> nach Zugabe von Itaconsäure zu [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> gemessene <sup>31</sup>P-NMR-Spektren bei verschiedenen Katalysator-Substrat-Verhältnissen <sup>[105]</sup>.

Auch für das Substrat Itaconsäure sollte deshalb die Zeitabhängigkeit der <sup>31</sup>P-NMR-Spektren untersucht werden <sup>[147]</sup>. Dafür wurden für das Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 einmal direkt nach Präparation der Lösung und dann innerhalb mehrerer Stunden und Tage insgesamt sieben <sup>31</sup>P-NMR-Spektren gemessen (Abbildung 41, weitere Spektren befinden sich im Anhang, Abbildung 106).

Etwa 30 Minuten nach Probenpräparation sind nur zwei Signalsätze zu sehen. Es wurden fünf Spektren im Zeitraum von 1 Stunde bis 7 Stunden nach Probenpräparation gemessen (siehe Abbildung 106 im Anhang), die dieselben Signale wie das Spektrum 30 Minuten nach Probenpräparation zeigen. Man beobachtet ab dem ersten Spektrum sehr niedrige P-P-Kopplungen (20 bis 24 Hz), die nach *Brown* et al. auf eine Koordination beider Carboxylfunktionen hindeuten. Dies weist auf einen anderen Koordinationsmodus hin, als für das Substrat Itaconsäuredimethylester beobachtet wurde.

Nach 3 Tagen wurde die Ausbildung einer weiteren Spezies mit Signalen um 58 ppm (teilweise überlappend mit den ursprünglichen Signalen) und 70 ppm beobachtet sowie weiterer – stark verbreiteter – Signale im Bereich oberhalb von 75 ppm (auch hier teilweise überlappend). Nach 8 Tagen wächst deren Anteil. Parallel dazu sinkt der Major-Signal-Anteil über die Zeit von 93% nach 30 Minuten auf 60% nach 8 Tagen. Das Verhältnis zwischen den ursprünglichen Major-

und Minor-Katalysator-Substrat-Komplexen ändert sich jedoch nur geringfügig über die Zeit (von 13:1 nach 30 Minuten über 10:1 nach 3 Tagen auf etwa 8:1 nach 8 Tagen). Die chemische Verschiebung aller Signale ändert sich ebenfalls etwas über die Zeit.

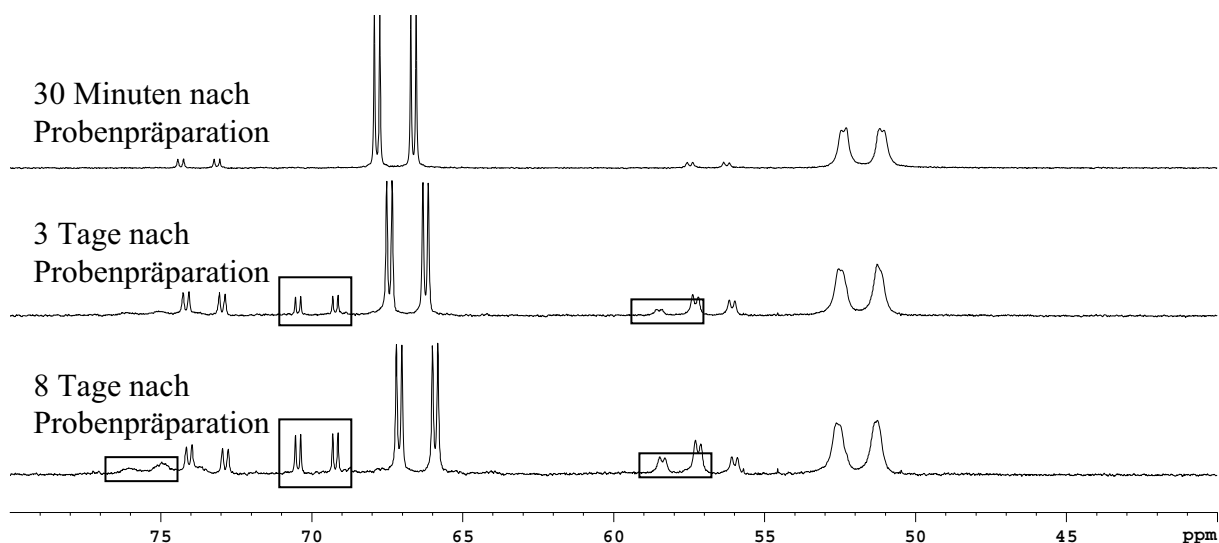


Abbildung 41:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  nach Zugabe von Itaconsäure (1:5) über die Zeit. Eingerahmt sind die über die Zeit hinzukommenden Signale.

Die zeitliche Änderung der Verhältnisse zwischen den Katalysator-Substrat-Komplexen steigt dagegen drastisch an, wenn man das Substrat-Katalysator-Verhältnis auf 40:1 erhöht (Abbildung 42).

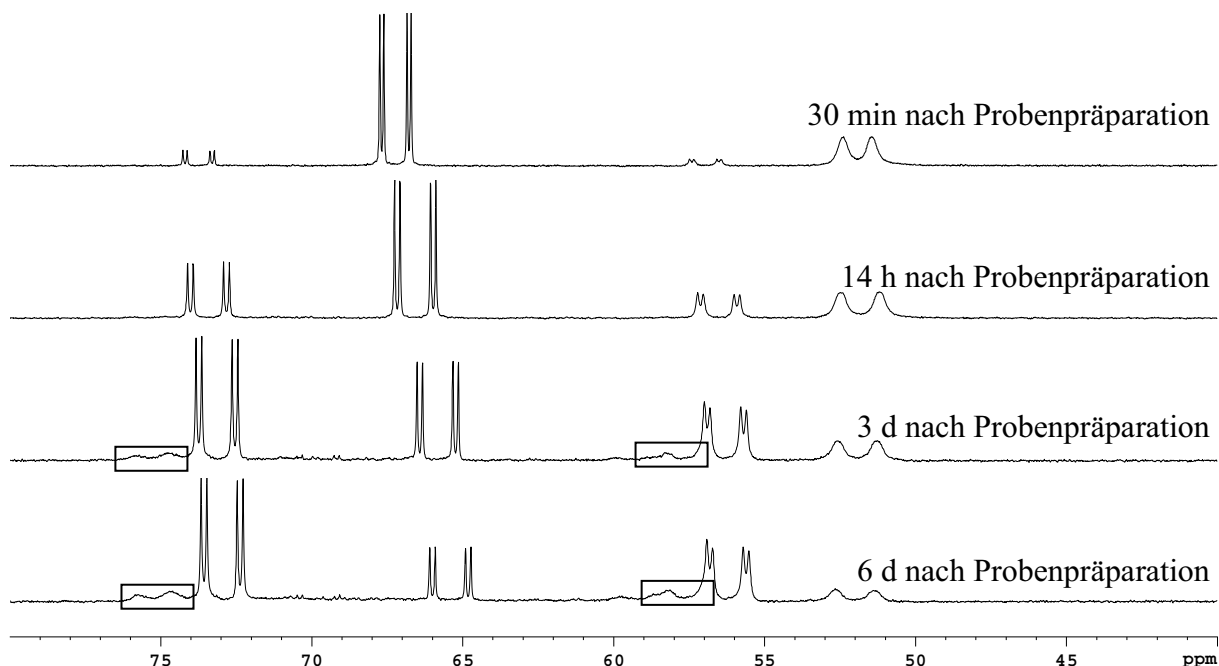


Abbildung 42:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{Dipamp})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  nach Zugabe von Itaconsäure (1:40) über die Zeit.



Während nach 30 Minuten das Verhältnis zwischen dem offensichtlichen Major- und dem Minor- Diastereomer noch 9:1 ist, ist dieses nach 14 Stunden auf 2:1 gesunken. Bereits nach drei Tagen beobachtet man, dass der ursprüngliche Major-Komplex im Unterschuss vorliegt (das Verhältnis zwischen den Diastereomeren beträgt dann 2:3). Nach sechs Tagen ist dieses Verhältnis auf etwa 1:3 gesunken. Offenbar bewirkt ein großer Substratüberschuss eine schnellere Umwandlung der Katalysator-Substrat-Komplexe ineinander<sup>[161]</sup>.

Die Bildung weiterer Komplexe, die bereits im Rahmen von Abbildung 41 diskutiert wurden, ist hier ebenfalls nach drei Tagen zu beobachten. Weiterhin findet auch hier die oben beschriebene Änderung der chemischen Verschiebung einiger Signale über die Zeit statt.

Wie in Abbildung 41 und Abbildung 42 gezeigt, findet – unabhängig von der Substratkonzentration – die Bildung weiterer Komplexe im Zeitrahmen mehrerer Tage statt. Im  $^1\text{H}$ -NMR sind die Veränderungen der Vinyl- $\text{CH}_2$ -Protonen des freien Substrates, das hier im fünffachen Überschuss vorliegt, sogar noch drastischer (Abbildung 43). Während nach 30 Minuten hauptsächlich ein Signalsatz zu sehen ist, ist bereits nach 5 Tagen ein leichter Überschuss einer neugebildeten Spezies zu sehen, die der Itaconsäure offenbar sehr ähnelt. Nach 13 Tagen ist diese bereits im dreifachen Überschuss in der Lösung. Außerdem beobachtet man den H/D-Austausch der vinyllischen  $\text{CH}_2$ , weshalb rechts der ursprünglichen Signale je ein weiterer Peak auftaucht.

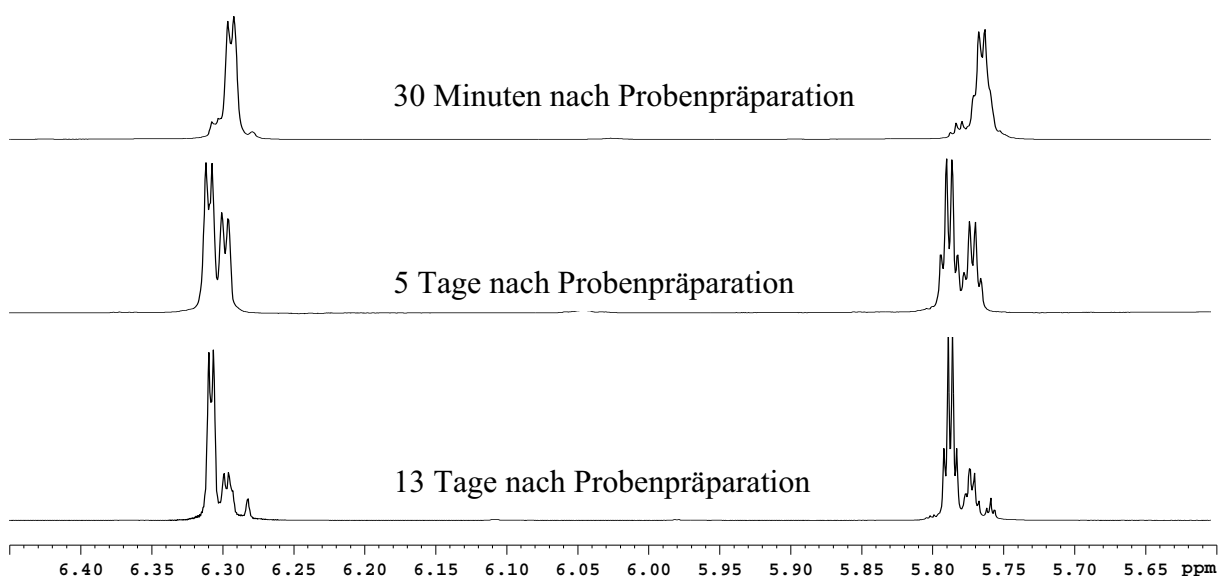


Abbildung 43: Ausschnitt der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  nach Zugabe von Itaconsäure (1:5) über die Zeit (vinyllische  $\text{CH}_2$ -Gruppe des freien Substrates).

Da die neu gebildete Spezies sehr ähnliche Signale aufweist wie die Itaconsäure ist zu vermuten, dass mit dem deuterierten Methanol eine Umesterung stattgefunden hat. Zur Überprüfung der These wurde eine Lösung von Rh-DIPAMP-Solvenskomplex und Itaconsäure in undeuteriertem Methanol über 5 Tage stengelassen. Parallel dazu wurde eine analoge Lösung ohne Katalysator angesetzt und ebenfalls 5 Tage stengelassen. Nach Einengen der Lösungen und Lösen der jeweiligen Rückstände in Methanol- $d_4$  ergeben sich die in Abbildung 44 gezeigten Spektren.

Während ohne Zusatz von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  die Itaconsäure unverändert vorliegt, führt die Anwesenheit des Katalysators offenbar zur Veresterung des Substrates. Der Vergleich mit Referenzdaten zeigt, dass sich durch die Reaktion der Itaconsäure mit dem Lösungsmittel Methanol der entsprechende  $\beta$ -Methylester gebildet hat (vgl. mit NMR-Daten aus Tabelle 16 im



Anhang). Auch die nach mehreren Tagen zusätzlich auftretenden Signale in den  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren aus Abbildung 41 und Abbildung 42 können zweifelsfrei dem  $\beta$ -Methylester der Itaconsäure zugeordnet werden. Offenbar erfolgt die Veresterung mit Hilfe des Rh-Komplexes, der als *Lewis*-Säure fungiert. Die Veresterung von Itaconsäure in Methanol ist in der Literatur mit einem Titan-Katalysator beschrieben <sup>[162]</sup>, weitere Beispiele für *Lewis*-Säure-katalysierte Veresterungen und Transesterifikationen organischer Carboxylverbindungen finden sich in <sup>[163]</sup>. Das Phänomen der Rh-katalysierten Veresterung der Itaconsäure wurde von *Brown et al.* nicht beschrieben.

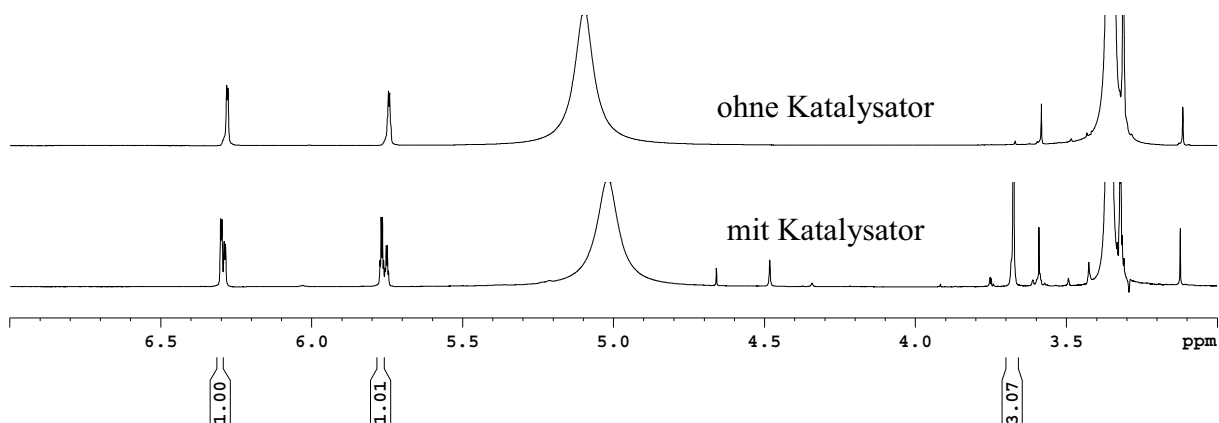


Abbildung 44:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der über 5 Tage in Methanol äquilibrierten Lösungen von Itaconsäure nach Einengen und Wiederauflösen in Methanol- $\text{d}_4$ .

Trotz eines deutlichen Überschusses an freiem  $\beta$ -Methylitaconat im Vergleich zur freien Itaconsäure innerhalb von fünf Tagen findet man im entsprechenden  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum nur etwa 9% des korrespondierenden Katalysator-Substrat-Komplexes. Dies ist wahrscheinlich auf die geringere Komplexstabilität des  $\beta$ -Methylitaconats im Vergleich zur Itaconsäure zurückzuführen, der Austausch der Substratmoleküle könnte jedoch auch kinetisch gehemmt sein.

#### Tieftemperatur-NMR-Untersuchung der Katalysator-Substrat-Komplexe

Die Temperaturabhängigkeit der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  sowie Itaconsäure im Verhältnis von 1:5 wurde analog zum Dimethylesterkomplex auch für das Substrat Itaconsäure untersucht (Abbildung 45).

Die chemische Verschiebung ändert sich für das rechte Major-Signal in Richtung Hochfeld, das linke wird weiter in Richtung Tieffeld verschoben. Außerdem beobachtet man zunächst eine Verbreiterung, dann wieder ein Schärferwerden des rechten Major-Signals. Die vorher nicht erkennbare P-P-Kopplung ist nun sichtbar. Einige der Signale scheinen sich durch Senken der Temperatur aufzuspalten <sup>[109]</sup>.

Um zu prüfen, ob vor der Bildung der entfärbten Komplexe andere Spezies intermediär entstehen, wurde versucht, die auch von *Brown et al.* vermutete irreversible Umwandlung <sup>[77]</sup> auszufrieren.

Eine auf  $-60^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  wurde in ein vorgekühltes Schlenkgefäß mit Itaconsäurelösung (fünffacher Überschuss) gegeben und zur Ausbildung der Substratkomplexe eine Stunde lang gerührt. Anschließend wurde von der noch immer orangen Lösung bei  $-60^\circ\text{C}$  zeitnah <sup>[107]</sup> eine  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messung durchgeführt (Abbildung 46a).

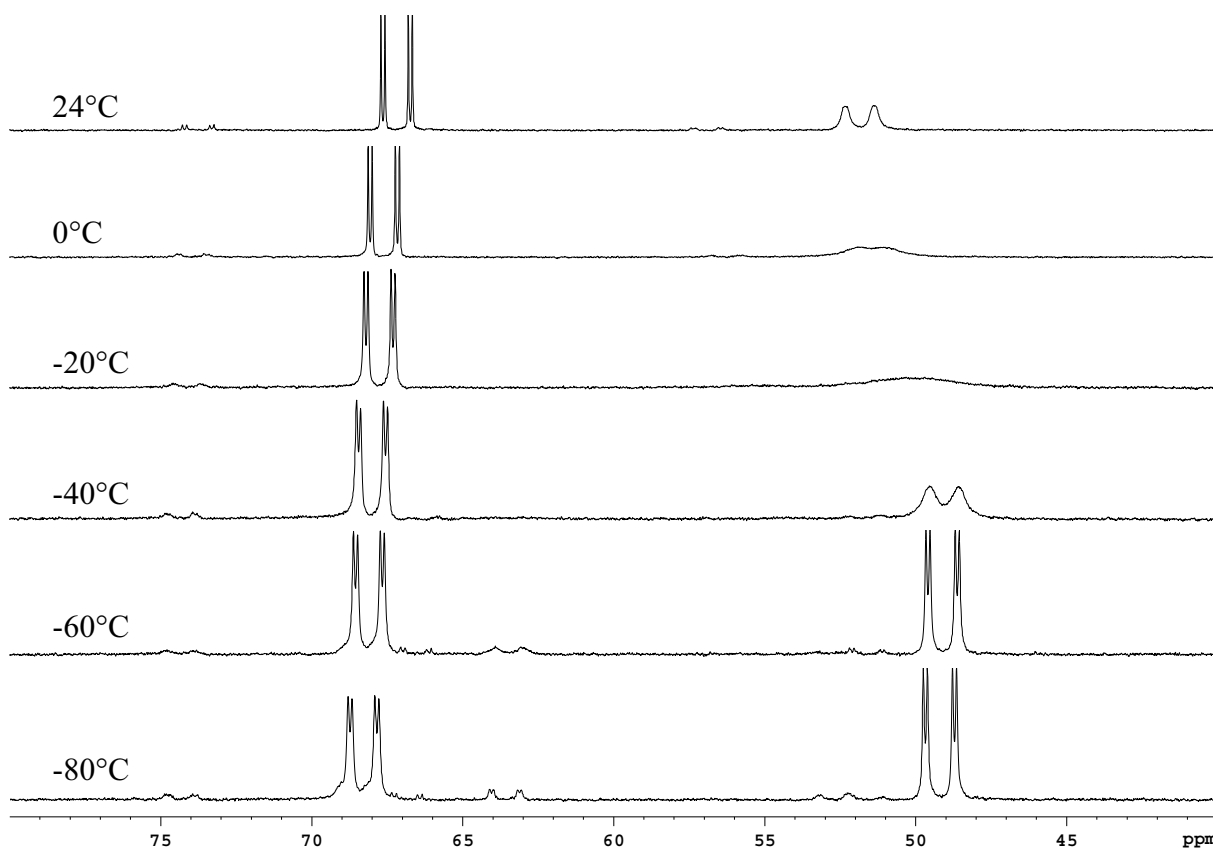


Abbildung 45:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})-(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure im Verhältnis 1:5.

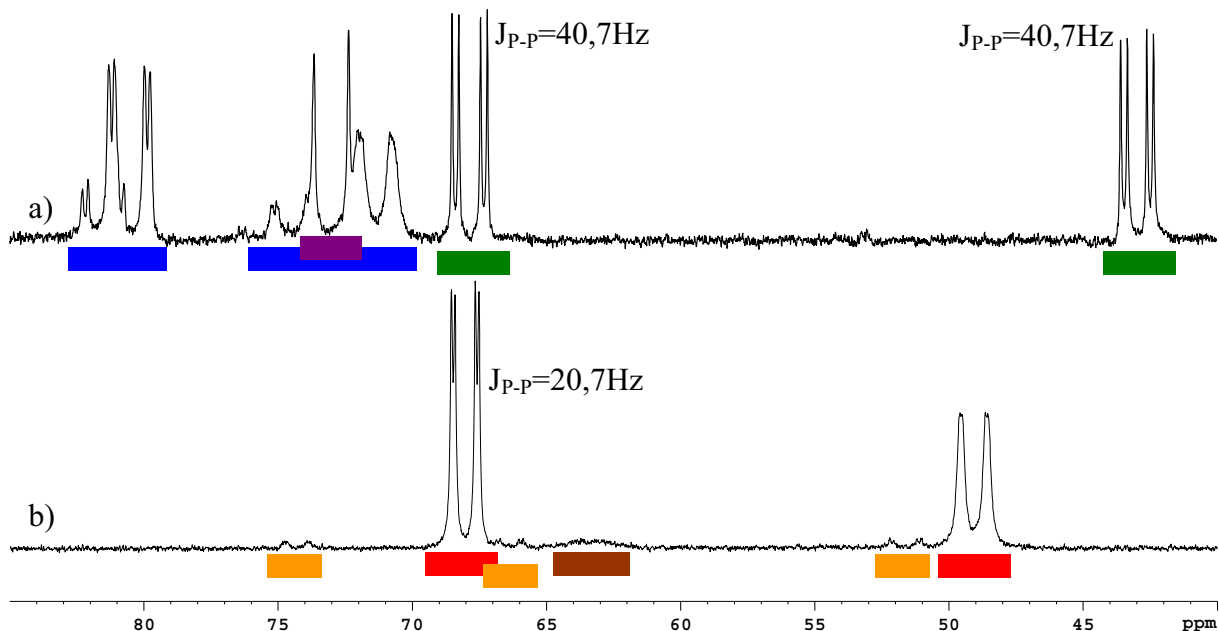


Abbildung 46:  $^{31}\text{P}$ -NMR bei  $-60^\circ\text{C}$  von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  nach Zugabe von fünf Äquivalenten Itaconsäure a) gemessen nach 1 h Äquilibration bei  $-60^\circ\text{C}$ . b) gemessen nach 2 h Äquilibration bei Raumtemperatur und anschließendem Herunterkühlen auf  $-60^\circ\text{C}$ .

Man findet die Signale der verschiedenen aromatenverbrückten Rh-DIPAMP-Dimere (blau markiert) <sup>[98]</sup> sowie charakteristische Signale eines Katalysator-Substrat-Komplexes (grün), jedoch

nicht die Signale des Solvenskomplexes <sup>[164]</sup>. Die P-P-Kopplung des beobachteten Substratkomplexes liegt um 41 Hz und ist damit im Bereich der P-P-Kopplungen des Rh-DIPAMP-Major-Substratkomplexe mit Itaconsäuredimethylester (39 Hz; siehe oben). Außerdem wird ein Dublett mit einer P-Rh-Kopplung von 208 Hz detektiert (violett), dessen Ursprung bisher ungeklärt ist.

Erwärmen der im NMR vermessenen Probe auf Raumtemperatur und Äquilibrieren derselben für zwei Stunden, was mit der bereits beschriebenen Entfärbung der Lösung einhergeht und anschließendes Herunterkühlen führt zu dem in Abbildung 46b gezeigten Spektrum. Es ergibt sich ein völlig anderes Bild als in Abbildung 46a, da nun die Lage aber auch die Form der Signale des hauptsächlich in Lösung befindlichen Substratkomplexes eine andere chemische Verschiebung sowie eine andere P-P-Kopplung aufweisen. Es wird im wesentlichen das Spektrum aus Abbildung 45 bei -60°C reproduziert mit den Signalen von Major- und Minor-Substratkomplex (rot bzw. orange) sowie einem stark verbreiterten Signal (braun), das möglicherweise aus der zusätzlichen Aufspaltung des linken Major-Signals resultiert. Die einzige bestimmbare P-P-Kopplung aus Abbildung 46b ist im Vergleich mit den Kopplungen, die in Abbildung 46a bestimmt wurden, deutlich kleiner. Die P-P-Kopplung von 20,7 Hz und die Entfärbung der Lösung sind ein deutlicher Hinweis auf die drastische Änderung der Koordination des Substrates am Rhodium. Neben dem Major-Substratkomplex sind auch die Signale des vermutlichen Minor-Diastereomers nachzuweisen, die jedoch stark verbreitert sind. Das nach Abschluss der beschriebenen Messungen bei Raumtemperatur aufgenommene <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum entspricht dem bereits aus Abbildung 40 bekannten Spektrum für das Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 (siehe Abbildung 107 im Anhang).

*Brown* et al. haben analoge Untersuchungen bei -65°C beschrieben (siehe Abbildung 47 oder Figure 4 in <sup>[77]</sup>). Allerdings ist die Qualität der Spektren wesentlich schlechter und es wurde keine Erklärung für das extrem breite, schlecht aufgelöste Signal zwischen 85 und 65 ppm sowie für das Dublett bei etwa 56 ppm gegeben. Das letztgenannte Signal ist auf Grund seiner chemischen Verschiebung vermutlich der Komplex  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})_2]\text{BF}_4$  (vgl. mit Tabelle 3), das breite Signal entspricht wahrscheinlich den unterschiedlichen arylverbrückten Spezies des Typs  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{BF}_4]_2$  <sup>[98,99]</sup>.

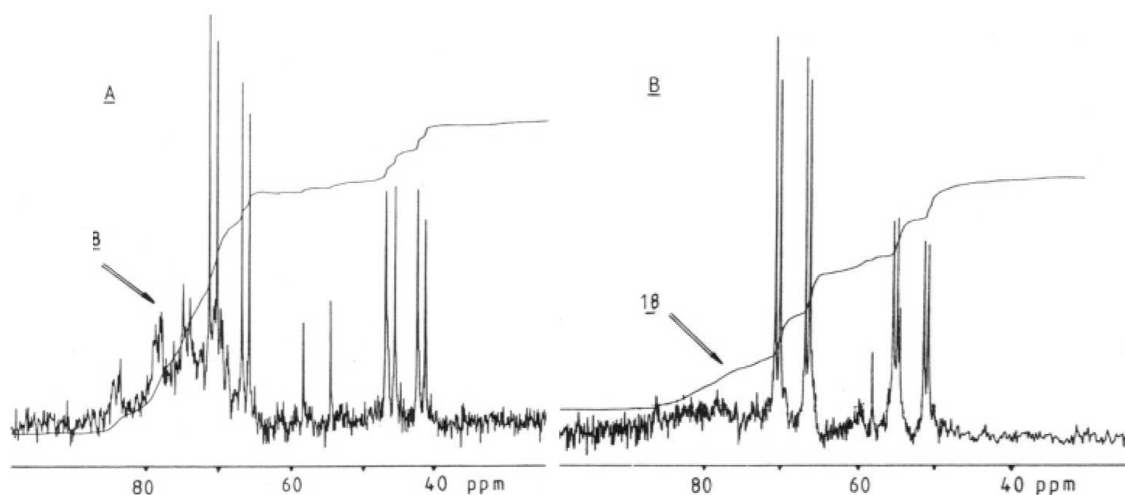


Abbildung 47: <sup>31</sup>P-NMR-Spektren aus <sup>[77]</sup> zur Komplexbildung von Itaconsäure mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator. A: Lösung bei -65°C präpariert und direkt bei -65°C gemessen, B: Lösung aus A auf Raumtemperatur gebracht und wieder auf -65°C heruntergekühlt und gemessen.

Unabhängig davon fanden auch *Brown* et al. eine Spezies mit recht hoher P-Rh-Kopplung (41 Hz), die er als Rh-DIPAMP-Komplex mit bis-chelatisierend koordinierter Itaconsäure identifizierte (Abbildung 47A). Erwärmen auf Raumtemperatur und anschließendes Herunterkühlen

führt zur Umwandlung der Major-Signale in die auch von uns beobachtete Spezies mit sehr niedriger P-Rh-Kopplung (Abbildung 47B) <sup>[165]</sup>. Den von uns detektierten Minor-Substratkomplex konnten *Brown* et al. allerdings nicht nachweisen.

Offenbar wird in Übereinstimmung mit der Gruppe um *Brown* das Substrat Itaconsäure bei tiefer Temperatur zunächst bis-chelatisierend koordiniert, analog zum Dimethylester. Anschließend erfolgt eine irreversible Umwandlung in zwei strukturell völlig andere Spezies.

### Diskussion der Röntgenkristallstruktur eines Rh-DIPAMP-Substratkomplexes mit Itaconsäure

Aus den bisher diskutierten Phosphor-NMR-Spektren geht hervor, dass in Lösung in Abhängigkeit von der Zeit mehrere unterschiedliche Katalysator-Substrat-Komplexe vorliegen. Eine Isolierung der offenbar bei Raumtemperatur kurzlebigen orangen Intermediate gelang weder bei Raumtemperatur, noch bei tiefer Temperatur. Hingegen konnte ein Katalysator-Substrat-Komplex aus fast farbloser Lösung isoliert werden, der mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert wurde (Abbildung 48).

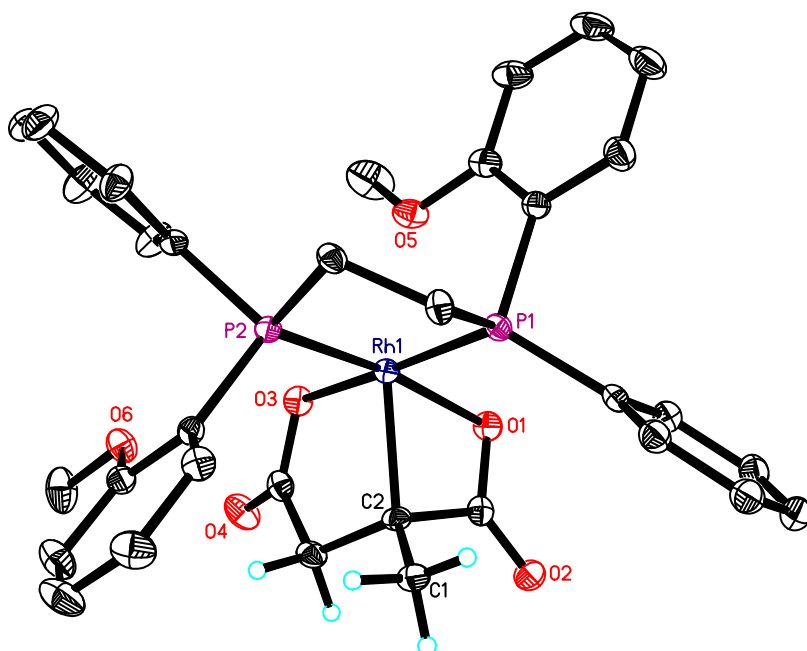


Abbildung 48: Röntgenkristallstruktur des Komplexes [Rh((*S,S*)-DIPAMP)(Methylsuccinat)]. Die Elipsoide entsprechen 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde das in der Struktur enthaltene Methanolmolekül sowie die Mehrzahl der Wasserstoffatome nicht mit abgebildet. Ausgewählte Abstände und Winkel finden sich im Anhang, Kapitel 8.6.2..

Überraschenderweise ist das Substrat nicht – wie beim Itaconsäuredimethylester (Abbildung 34) und für vergleichbare prochirale Olefine mittels Röntgenkristallstrukturanalyse belegt wurde <sup>[34b,c,h,41,42,61]</sup> – über die C-C-Doppelbindung und einen Carbonylsauerstoff koordiniert. Stattdessen findet man die Koordination von zwei Carbonylsauerstoffen sowie des quartären Kohlenstoffes an das Rhodium. Auch eine Methoxy-Gruppe des DIPAMP-Liganden steht in Wechselwirkung mit dem Metall (Rh-O-Abstand = 2,34 Å) <sup>[108]</sup>. Die Säurefunktionen des Substrates sind vollständig deprotoniert, aus der CH<sub>2</sub>-Gruppe ist durch H-Übertragung bereits eine Methylgruppe gebildet worden und das Tetrafluoroborat-Anion ist nicht mehr als Gegenion

im Kristall vorhanden. Damit stellt der Komplex einen Rh(III)-Alkyl-Neutralkomplex dar, was in der Literatur bisher nicht für vergleichbare Substrate beschrieben wurde. Weiterhin konnte die Vermutung von *Brown* et al. widerlegt werden, dass die Substratkoordination über die C-C-Doppelbindung sowie die Carbonyl-Sauerstoffe erfolgt<sup>[77]</sup>.

Es ist zu erwarten, dass der isolierte Komplex nicht an der Hydrierung teilnimmt, weil die oxidative Addition von Wasserstoff an einen Rh(III)-Komplex formal nicht möglich ist<sup>[166]</sup>.

Die Umwandlung der für die enantioselektive Hydrierung charakteristischen, diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe ineinander ist für bidentat gebundene Substrate hinreichend untersucht. Sie kann intramolekular (Abbildung 49 oben) oder intermolekular (Abbildung 49 unten) über den Solvenskomplex erfolgen<sup>[34g,54a,78,167,168]</sup>. Für die intramolekulare Interkonversion ist nur ein Bindungsbruch notwendig. Der intermolekulare Austausch erfordert hingegen das Aufbrechen zweier Bindungen.

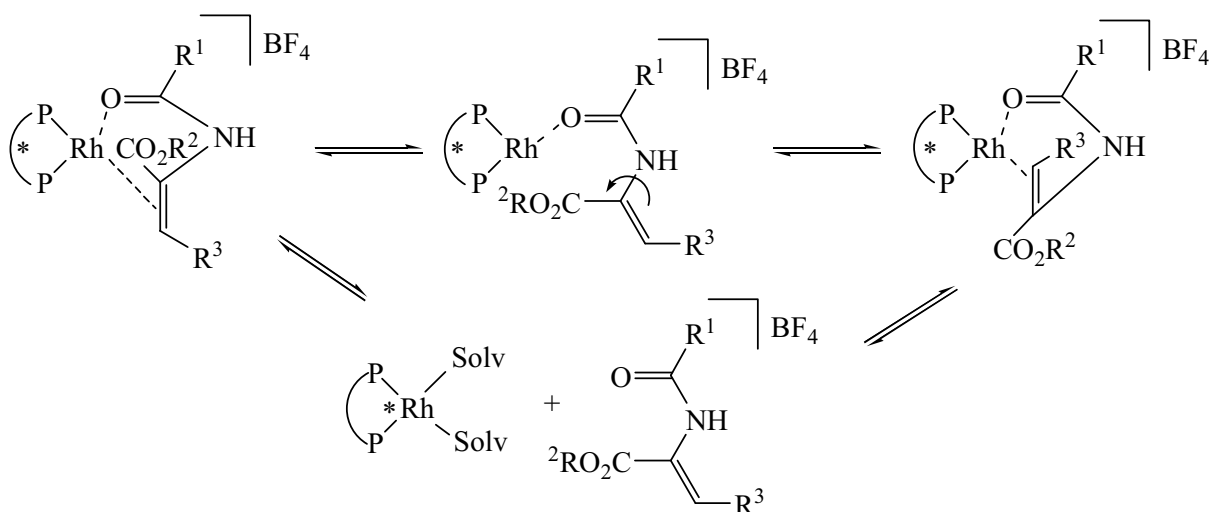


Abbildung 49: Intramolekularer (oben) und intermolekularer (unten) Austausch zwischen diastereomeren, bidentaten Substratkomplexen von Rhodium-Bisphosphan-Katalysatoren mit C<sub>2</sub>-symmetrischem Liganden.

Bei terdentat koordinierten Substratmolekülen benötigt die Umwandlung der Diastereomere ineinander vermutlich eine höhere Aktivierungsenergie<sup>[169]</sup>, da für die intramolekulare Interkonversion zwei und für die intermolekulare Interkonversion gar drei Bindungen gelöst werden müssen (Abbildung 50).

Das Auflösen der diastereomerenreinen Kristalle in deuteriertem Methanol führt nicht zur gewöhnlich beobachteten Äquilibrierung zwischen den diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexen wie die entsprechende <sup>31</sup>P-NMR-Messung zeigt (Abbildung 51a). Man findet im NMR nur die Signale des Major-Substratkomplexes, womit gezeigt werden konnte, dass die isolierten Einkristalle des Komplexes [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)] (Abbildung 48) dem Major-Substrat-Komplex entsprechen<sup>[170,171]</sup>. Somit ist offensichtlich der überwiegende Anteil des in Lösung befindlichen Rhodiums in Form des Rh(III)-Alkylkomplexes nicht in der Hydrierung aktiv<sup>[166]</sup>. Wenngleich die P-P- und P-Rh-Kopplungen übereinstimmen, sind die linken Peaks allerdings merklich hochfeldverschoben im Vergleich zu dem Spektrum, bei dem der Komplex aus dem Solvenskomplex erzeugt wurde (Abbildung 51b)<sup>[172]</sup>.

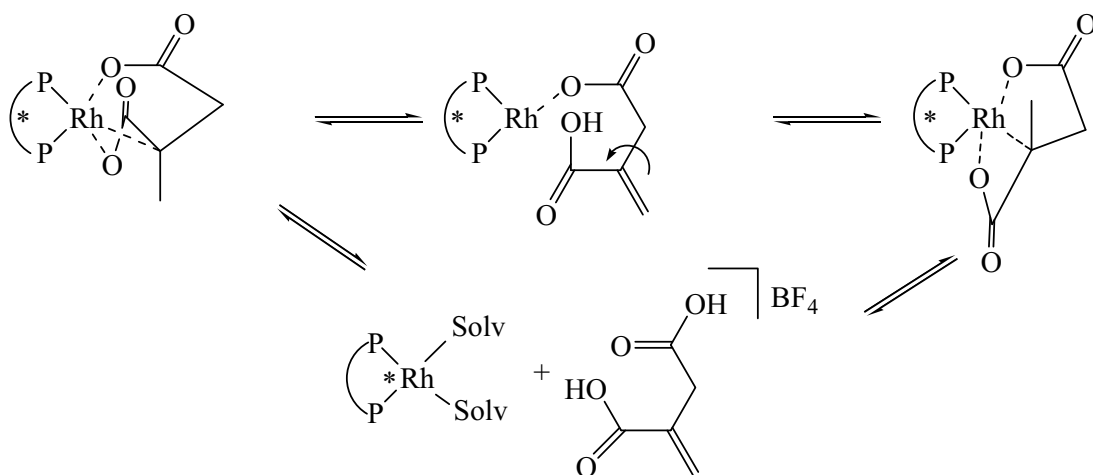


Abbildung 50: Möglicher intramolekularer (oben) und intermolekularer (unten) Austausch zwischen diastereomeren, terdentaten Substratkomplexen von Rhodium-Bisphosphan-Katalysatoren mit C<sub>2</sub>-symmetrischem Liganden.

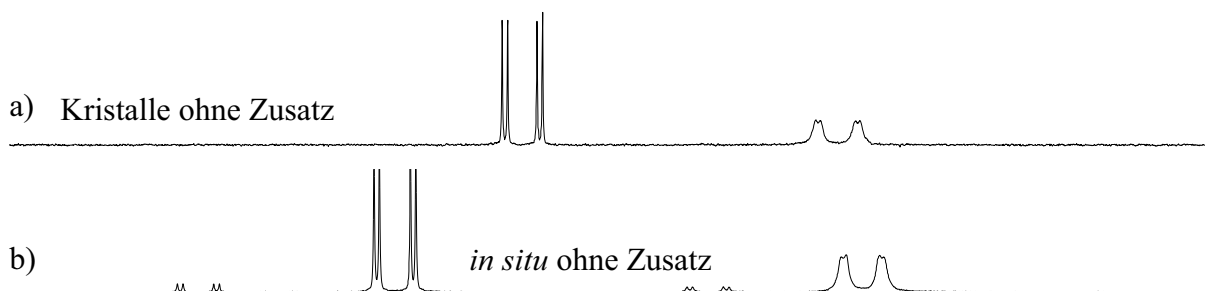


Abbildung 51: Vergleich der in Methanol-d<sub>4</sub> gemessenen <sup>31</sup>P-NMR-Spektren von a) [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)]-Kristallen, b) *in situ*-Erzeugung der Katalysator-Substrat-Komplexe aus [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und Itaconsäure (1:5) [172].

#### Einfluss von sauren und basischen Zusätzen sowie des BF<sub>4</sub>-Anion auf die NMR-spektroskopischen Daten der Komplexe

Formal fehlt den in Methanol-d<sub>4</sub> gelösten Kristallen des [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)] im Vergleich zur Lösung von [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und Itaconsäure im Verhältnis 1:1 ein Molekül HBF<sub>4</sub>. Addiert man eine etwa äquimolare Menge HBF<sub>4</sub> [173] zur Lösung der Kristalle, so findet man im Prinzip den Major-Signalsatz aus Abbildung 52f wieder (Abbildung 52e) [174]. Die Komplexsignale werden durch einen siebenfachen Überschuss von HBF<sub>4</sub> sogar noch weiter Richtung Tieffeld verschoben, sowohl im Falle der aufgelösten Kristalle (Abbildung 52g) als auch im Falle der *in situ*-präparierten Lösung (Abbildung 52h) [172]. Auch beim linken Signal vom Minor-Diastereomer wird dieser Effekt beobachtet, was wiederum dafür spricht, dass die beobachteten Komplexe tatsächlich Diastereomere sind.

Es stellt sich die Frage, ob die fehlenden Säureprotonen oder das Fehlen des BF<sub>4</sub>-Anions in der Lösung für die Änderung der chemischen Verschiebung ausschlaggebend sind. Es gibt in der NMR-Spektroskopie Beispiele für den Einfluss von Anionen auf die gemessenen Signale [175]. Als Ursache für derartige "Anioneneffekte" wird eine Wechselwirkung zwischen Metall und Anion diskutiert.

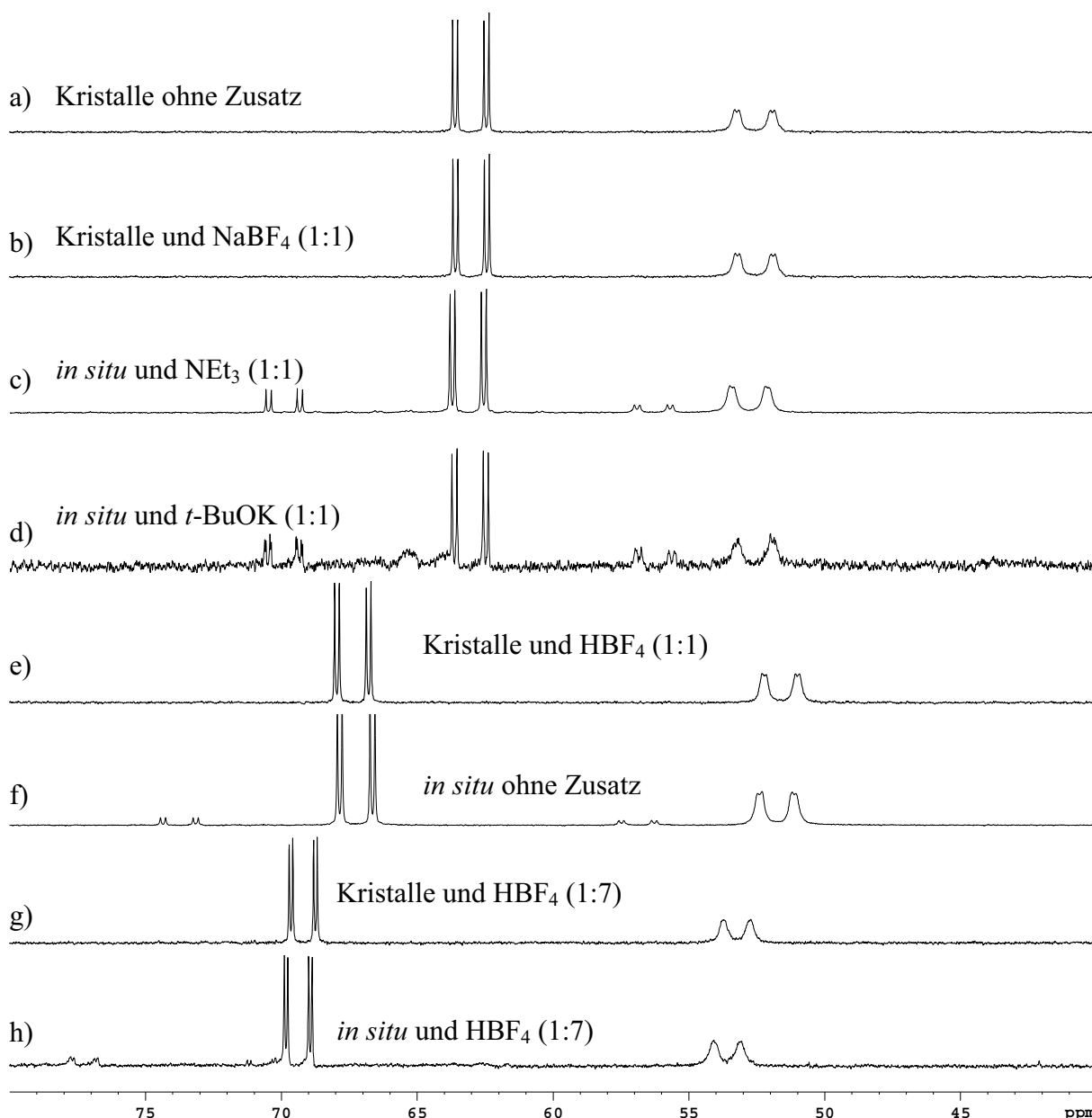


Abbildung 52: Einfluss von sauren und basischen Additiven auf die <sup>31</sup>P-NMR-Spektren: a), b), e), g): Kristalle von [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)] in Methanol-d<sub>4</sub> gelöst; c), d) <sup>[176]</sup>, f), h): *in situ*-Präparationen ([Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und Itaconsäure (1:5) in Methanol-d<sub>4</sub>).

In einem Kontrollexperiment wurden deshalb isolierte Kristalle des Katalysator-Substrat-Komplexes aufgelöst und mit etwa 1 Moläquivalent NaBF<sub>4</sub> versetzt. Das Spektrum ist in Abbildung 52b abgebildet. Es wird deutlich, dass die BF<sub>4</sub>-Anionen keinen Einfluss auf die chemische Verschiebung haben, vgl. mit Abbildung 52a. Damit ist das Fehlen der Protonen verantwortlich für die Abweichung der chemischen Verschiebung von Abbildung 52a im Vergleich mit Abbildung 52f <sup>[172]</sup>.

Weiterhin sollte geklärt werden, ob umgekehrt die Zugabe von Base die Signale wieder in Richtung der Peaks der aufgelösten Kristalle von [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)] (Abbildung 52a) verschiebt. Eine Lösung von [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und Itaconsäure (1:5) liefert nach Zugabe von NEt<sub>3</sub> (äquimolar zum Substrat) ein Phosphorspektrum, dessen Major-Signale mit denen der aufgelösten Kristalle übereinstimmen (Abbildung 52c) <sup>[172]</sup>. Auch die Zugabe von *t*-



BuOK hat einen vergleichbaren Effekt (Abbildung 52d). Es taucht im letztgenannten Fall allerdings ein weiteres bisher unbekanntes Signal auf.

Desweiteren beobachtet man beim Basenzusatz die Bildung farbloser Kristalle. Diese sind laut  $^{31}\text{P}$ -NMR und Röntgenkristallstrukturanalyse (siehe Anhang, Tabelle 10) identisch mit dem in Abbildung 48 gezeigten Komplex.

Es fällt auf, dass der Minor-Anteil bei den *in-situ*-präparierten Spektren mit basischem Zusatz höher ist als bei den vergleichbaren *in situ*-präparierten Spektren ohne Zusätze. Dies ist durch das Ausfallen des Major-Diastereomers erklärbar, was man im NMR-Röhrchen beobachtet. Da die Gleichgewichtseinstellung zwischen den Diastereomeren, wie oben beschrieben, offenbar gestört ist, reichert sich das Minor-Diastereomer entsprechend an.

Die Untersuchung des Einflusses saurer sowie basischer Additive zeigt, dass die chemische Verschiebung der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale also abhängig vom pH-Wert der Lösung ist <sup>[177]</sup>.

### Struktur der Katalysator-Substrat-Komplexe in Lösung

Es stellt sich die Frage, ob die in Abbildung 48 gezeigte Struktur – ein Rh(III)-Alkyl-Komplex – in dieser Form auch in der *in situ*-präparierten Lösung vorliegt. Formal fehlen in der Röntgenkristallstruktur das  $\text{BF}_4$ -Anion, zusammen mit einem Proton aus der Lösung. Zur Klärung des Problems wurden  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und DEPT-NMR-Experimente durchgeführt. Damit kann unter anderem geprüft werden, ob beispielsweise tatsächlich die ursprüngliche Methylen-Gruppe des Substrates bei dessen Koordination am Rhodium bereits in Lösung in eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe umgewandelt wurde oder die von Brown et al. in <sup>[77]</sup> postulierte Koordination der  $\text{CH}_2$ -Gruppe vorliegt.

Zur Untersuchung der Fragestellung wurde zum einen eine frisch hergestellte Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure im Verhältnis 1:5 in Methanol- $\text{d}_4$  verwendet, zum anderen wurden isolierte Einkristalle des Katalysator-Substrat-Komplexes  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})-(\text{Methylsuccinat})]$  in Methanol- $\text{d}_4$  aufgelöst.

Abbildung 53 zeigt einen Ausschnitt der Protonenspektren der entsprechenden Lösungen <sup>[178]</sup>. Als Referenz für die Integration wurde die linke (weiter tieffeldverschobene) <sup>[179]</sup> Methoxy-Gruppe des DIPAMP-Liganden verwendet.

Während im Falle des *in situ*-präparierten Katalysator-Substrat-Komplexes das Integral der komplexierten ursprünglichen C-C-Doppelbindung mit 2,26 eher einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe als einer  $\text{CH}_3$ -Gruppe entspricht, findet man im Falle der aufgelösten Kristalle des Komplexes eine  $\text{CH}_3$ -Funktion (Integral: 2,97). Diese Ergebnisse erscheinen zunächst widersprüchlich.

Zur Absicherung der Resultate wurden  $^{13}\text{C}$ - und DEPT-NMR-Messungen durchgeführt. Im Falle der Lösung bestehend aus Rh-DIPAMP-Solvenskomplex sowie Itaconsäure im Verhältnis 1:5 kann eindeutig die Existenz einer „ $\text{CH}_2$ “-Gruppe nachgewiesen werden, die dem komplexierten Substrat zuzuordnen ist, siehe Abbildung 54 <sup>[180]</sup>. Für die aufgelösten Einkristalle des Katalysator-Substrat-Komplexes aber wurde anstelle der „ $\text{CH}_2$ “-Gruppe eine  $\text{CH}_3$ -Funktion nachgewiesen (Abbildung 55).

Es fällt auf, dass die chemischen Verschiebungen der „ $\text{CH}_2$ “ - bzw. der  $\text{CH}_3$ -Gruppe sowohl im  $^1\text{H}$ -NMR als auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR sehr ähnlich sind. Dies ist überraschend, da  $\text{CH}_2$ -Gruppen im Vergleich zu  $\text{CH}_3$ -Gruppen oft merklich tieffeldverschoben sind <sup>[181]</sup>. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR findet man außerdem eine Aufspaltung zum Triplett im Falle des *in situ*-präparierten Komplexes, während die aufgelösten Kristalle des isolierten Komplexes ein Singulett ergeben.

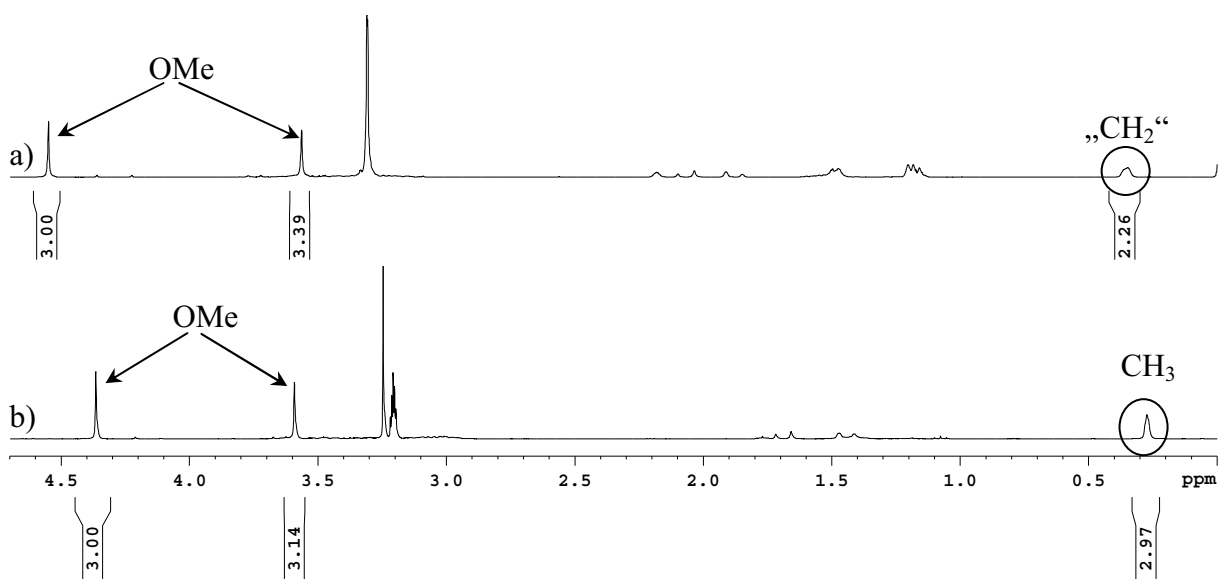


Abbildung 53:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrenausschnitt (0 bis 4.7 ppm) von a)  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure (1:5), b) gelöste Einkristalle des  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$  in Methanol- $\text{d}_4$ .

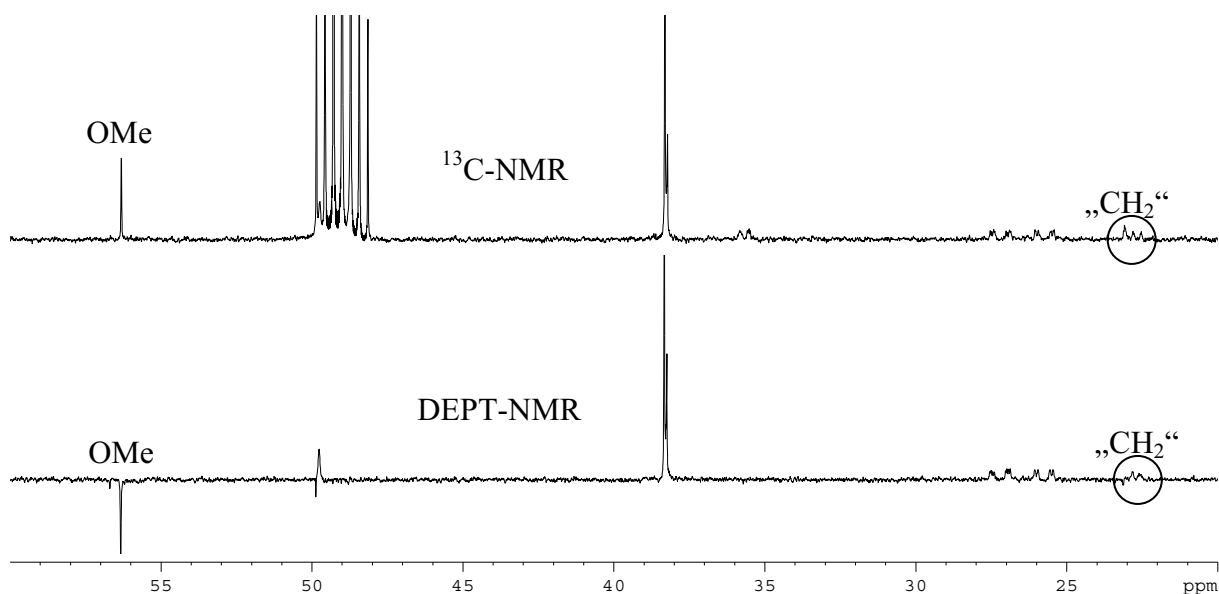


Abbildung 54:  $^{13}\text{C}$ -NMR- und DEPT-Spektrenausschnitt (20 bis 60 ppm) einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure (1:5) in Methanol- $\text{d}_4$ .

Durch  $^1\text{H}$ - und  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messungen kann also im Falle der aufgelösten Einkristalle vom  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$  in Übereinstimmung mit der entsprechenden Röntgenkristallstrukturanalyse eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe anstelle der im freien Substrat vorhandenen Methylengruppe nachgewiesen werden. Überraschenderweise wird bei analogen NMR-Messungen der *in situ*-präparierten Lösung eine „CH<sub>2</sub>“-Gruppe detektiert, die sowohl im  $^1\text{H}$ - als auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR vergleichbare chemische Verschiebungen wie die oben erwähnte  $\text{CH}_3$ -Gruppe hat. Dies stellt einen scheinbaren Widerspruch dar, weil der charakterisierte Einkristall aus einer *in situ*-präparierten Lösung isoliert wurde.

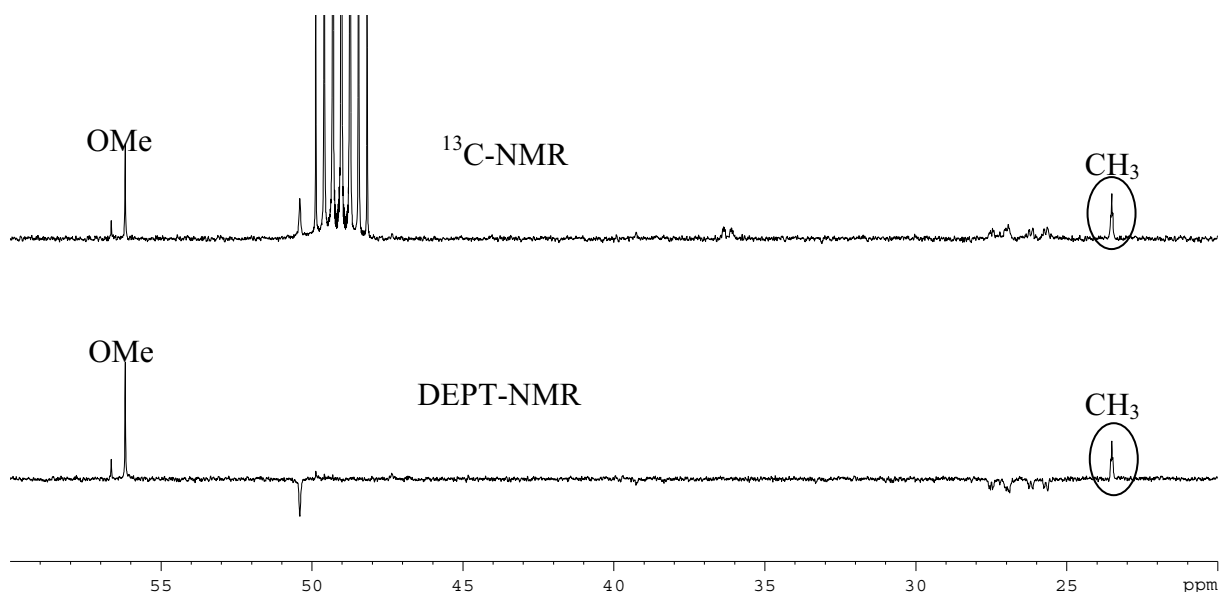


Abbildung 55:  $^{13}\text{C}$ -NMR- und DEPT- Spektrenauschnitt (20 bis 60 ppm) einer Lösung von Einkristallen des  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$  in  $\text{Methanol-d}_4$ .

Es gibt prinzipiell zwei Erklärungsansätze für den gefundenen Unterschied zwischen den Spektren der *in situ*-präparierten Komplexe und der aufgelösten Einkristalle der Komplexe: Zum einen könnte zunächst ein relativ stabiler Komplex ausgebildet worden sein, der u.a. über die C-C-Doppelbindung koordiniert, was dann auch im NMR nachweisbar wäre. Es müsste dann allerdings über die Zeit ein weiteres Proton übertragen werden, um zur isolierten Struktur zu gelangen. Dann sollten sich jedoch die Phosphor-NMR-Signale der Katalysator-Substrat-Komplexe zeitlich ändern, was nicht beobachtet wurde. Es ist zudem sehr unwahrscheinlich, dass die  $^1\text{H}$ - sowie die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale der betrachteten Gruppen in der chemischen Verschiebung so ähnlich sind, da gewöhnlich die  $\text{CH}_3$ -Gruppen sowohl im  $^1\text{H}$ - als auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR stärker hochfeldverschoben sind als olefinische  $\text{CH}_2$ -Gruppen. Auch das im  $^{13}\text{C}$ -NMR gefundene Triplettmuster lässt sich nicht auf Basis einer koordinierten  $\text{CH}_2$ -Gruppierung erklären.

Dagegen kann auf Basis eines H/D-Austausches der Säureprotonen des freien Substrates mit dem deuterierten Methanol und anschließendem Einbau der Deuteriumatome in die ursprüngliche Methylenposition des gebundenen Substrates als zweite Erklärungsmöglichkeit der scheinbare Widerspruch zwischen den Spektren des *in situ*-präparierten Komplexes und denen der aufgelösten Kristalle des isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes gelöst werden. Die detektierte „ $\text{CH}_2$ “-Gruppe ist in solch einem Fall also tatsächlich eine  $\text{CH}_2\text{D}$ -Gruppe.

Der H/D-Austausch der Säuregruppen am Substrat im protischen Lösungsmittel Methanol- $\text{d}_4$  (siehe Abbildung 56b und vergleiche mit dem aprotischen  $\text{DMSO-d}_6$ , Abbildung 56a) und der D-Einbau in die ursprüngliche olefinische  $\text{CH}_2$ -Gruppe erklärt die zeitliche Stabilität der im  $^1\text{H}$ -NMR detektierten  $\text{CH}_2$ -Einheit und die starke Ähnlichkeit der chemischen Verschiebungen dieser mit der  $\text{CH}_3$ -Gruppe (Abbildung 53b). Auch das Triplettmuster im  $^{13}\text{C}$ -NMR (Abbildung 54) kann nun mit einer Kopplung zwischen Deuterium und Kohlenstoff hinreichend begründet werden.

Der Deuteriumeinbau kann also auf einen H/D-Austausch der Säureprotonen des Substrates zurückgeführt werden. Eines dieser Protonen wird ja formal auf die ursprüngliche C-C-Doppelbindung übertragen. Die Einkristalle des Rh-DIPAMP-Substratkomplexes mit der Itaconsäure wurden dagegen aus undeutertem Lösungsmittel isoliert, weshalb man hier eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe nachweisen kann.

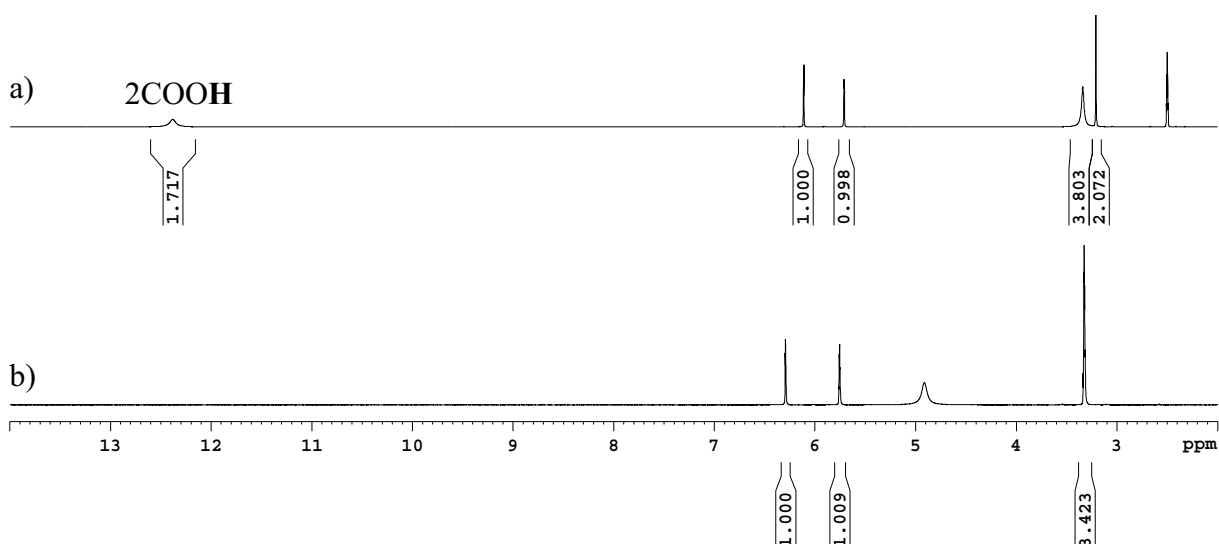


Abbildung 56:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Itaconsäure in a)  $\text{DMSO-d}_6$ , b)  $\text{Methanol-d}_4$ .

Die Erklärung des oben genannten scheinbaren Widerspruchs durch den H/D-Austausch mit dem deuterierten Lösungsmittel wird zusätzlich durch die folgenden Untersuchungen untermauert: Durch die *in situ*-Präparation der Rh-DIPAMP-Substratkomplexe mit Itaconsäure im aprotischen Dichlormethan- $\text{d}_2$  wird das in Abbildung 57 gezeigte  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum erhalten. Man findet vornehmlich einen Katalysator-Substrat-Komplex mit einem Anteil von etwa 90% <sup>[182]</sup>.

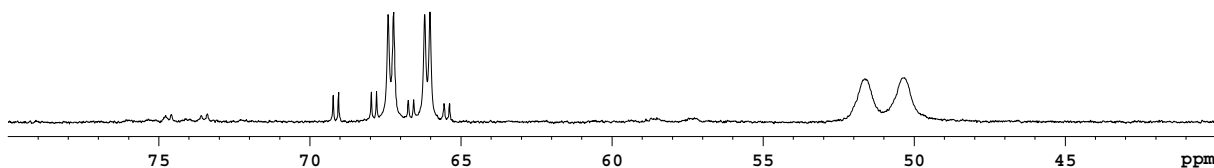


Abbildung 57:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure (1:5) in Dichlormethan- $\text{d}_2$ .

Im  $^1\text{H}$ -NMR sieht man nun eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe in der Position, wo unter analogen Bedingungen im Methanol- $\text{d}_4$  eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe gefunden wurde (Abbildung 58). Über  $^{13}\text{C}$ - und DEPT-NMR-spektroskopische Untersuchungen kann bewiesen werden, dass die ursprüngliche Methylengruppe tatsächlich in eine Methylgruppe umgewandelt wurde (Abbildung 59).

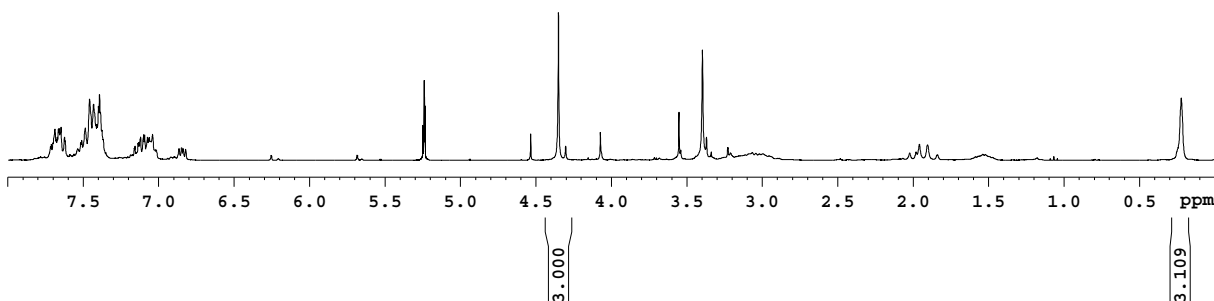


Abbildung 58:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure im Verhältnis 1:5 in Dichlormethan- $\text{d}_2$ .

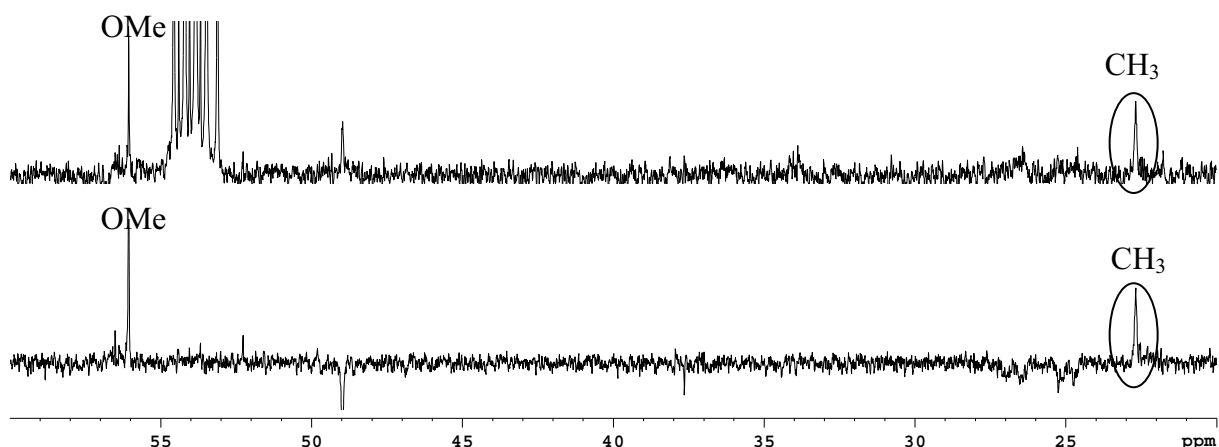


Abbildung 59:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum und DEPT-Spektrum einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure (1:5) in Dichlormethan- $\text{d}_2$ .

Wenn die  $\text{CH}_2$ -Gruppe der *in situ*-präparierten Probe in Methanol- $\text{d}_4$  tatsächlich eine monodeuterierte Methylengruppe ist, so sollte man diese auch dann finden, wenn man Kristalle des Katalysator-Substrat-Komplexes aus Methanol- $\text{d}_4$  isoliert und diese wieder in Methanol- $\text{d}_4$  auflöst. Es wurden daher aus einer Lösung des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes in Methanol- $\text{d}_4$  nach Zugabe des Substrates und Überschichten der Lösung mit Ether Einkristalle des Major-Katalysator-Substrat-Komplexes isoliert<sup>[183]</sup>. Tatsächlich findet man nach Auflösen derselben in Methanol- $\text{d}_4$  im  $^{13}\text{C}$ -NMR und im DEPT-Spektrum nun die Signale einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe, die wie bei der *in-situ*-Präparation (Abbildung 60) ein Tripletmuster ergeben, was auf die Kopplung mit dem Deuterium zurückgeführt werden kann.

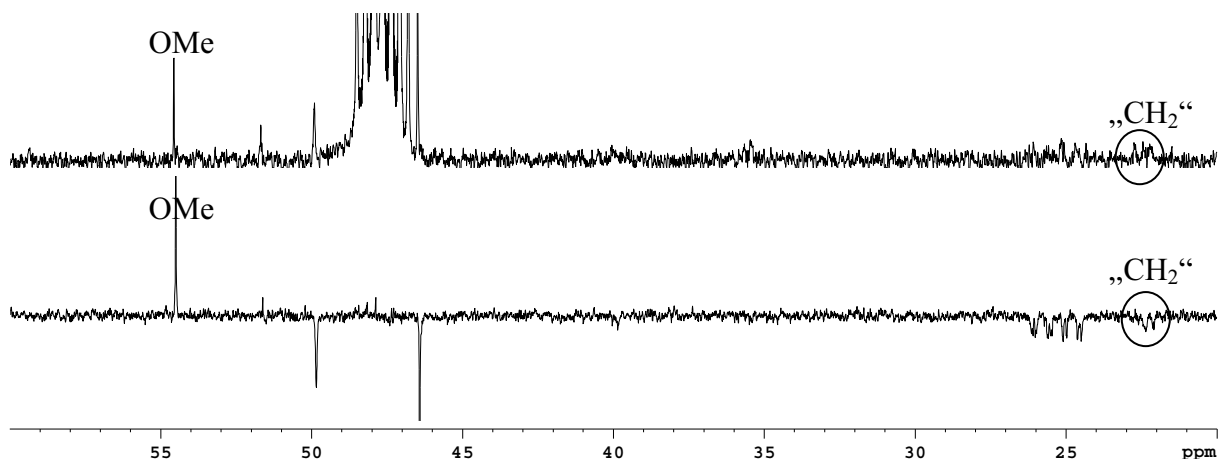


Abbildung 60:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum und DEPT-Spektrum von in Methanol- $\text{d}_4$  erzeugten Kristallen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$  in Methanol- $\text{d}_4$ .

Ein interessanter Aspekt ist, dass bei den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren in Methanol- $\text{d}_4$  auffällt, dass im Fall der Ausbildung einer  $\text{CH}_3$ -Gruppe tatsächlich alle drei Protonen nachgewiesen werden können, während bei der Ausbildung einer  $\text{CH}_2\text{D}$ -Gruppe ebenfalls die zwei Protonen detektiert werden. Die Aufspaltung der entsprechenden  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale bestätigt dies. Daraus kann man schlussfolgern, dass die Ausbildung der genannten Gruppen *irreversibel* erfolgt, da sonst ein schneller H/D-Austausch mit dem Methanol- $\text{d}_4$  zu erwarten wäre.

Es konnte also gezeigt werden, dass der Koordinationsmodus in Lösung sowohl bei der *in situ*-Präparation der Komplexe als auch beim Auflösen der durch Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Einkristalle des Komplexes [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)] dem charakterisierten Katalysator-Substrat-Komplex entspricht. Somit wurde die von Brown et al. postulierte Koordination über die Doppelbindung und die Ketosauerstoffe zweifelsfrei widerlegt. Stattdessen beobachtet man die Ausbildung einer Rh-C-Einfachbindung sowie einer CH<sub>3</sub>-Gruppe aus der ursprünglichen olefinischen CH<sub>2</sub>-Gruppe, d.h. es resultiert ein neutraler Rh(III)-Alkylkomplex, der auch in Lösung sehr stabil ist.

Auf der Basis der bisher dargestellten Erkenntnisse kann man sich die Ausbildung des isolierten und charakterisierten Katalysator-Substrat-Komplexes des Rh-DIPAMP-Katalysators mit Itaconsäure wie in Abbildung 61 gezeigt vorstellen.

Zunächst verdrängt das Substrat Itaconsäure das Lösungsmittel vom Katalysator unter Ausbildung eines Bis-Chelatkomplexes, der in analoger Form bereits für das Substrat Itaconsäuredimethylester isoliert und mittels Röntgenkristallstrukturanalyse bewiesen werden konnte (Abbildung 34). Die in Abbildung 46 gezeigten Tieftemperaturspektren der Komplexbildung der Rh-DIPAMP-Spezies durch Itaconsäure unterstützen dies.

Im nächsten Schritt erfolgt die Deprotonierung der  $\beta$ -Carboxylfunktion. Dies wurde im Falle des  $\alpha$ -Methylitaconates anhand einer Röntgenkristallstruktur des entsprechenden Rhodium-DIPAMP-Substratkomplexes bewiesen (s.u., Abbildung 67) und erscheint angesichts der zusätzlichen Aktivierung des Protons der Hydroxygruppe durch die elektronenziehende Wirkung der am Rhodium koordinierten Carboxylgruppe sinnvoll.

Anschließend kommt es vermutlich zur Koordination der  $\alpha$ -Carboxylfunktion, gefolgt von einem Hydridtransfer auf das Rhodium. Solch ein Komplex reagiert bei Raumtemperatur wahrscheinlich schnell zum entsprechenden Rh-Alkyl-Komplex ab. Dieser konnte wiederum mittels Röntgenkristallstrukturanalyse nachgewiesen werden (Abbildung 48).

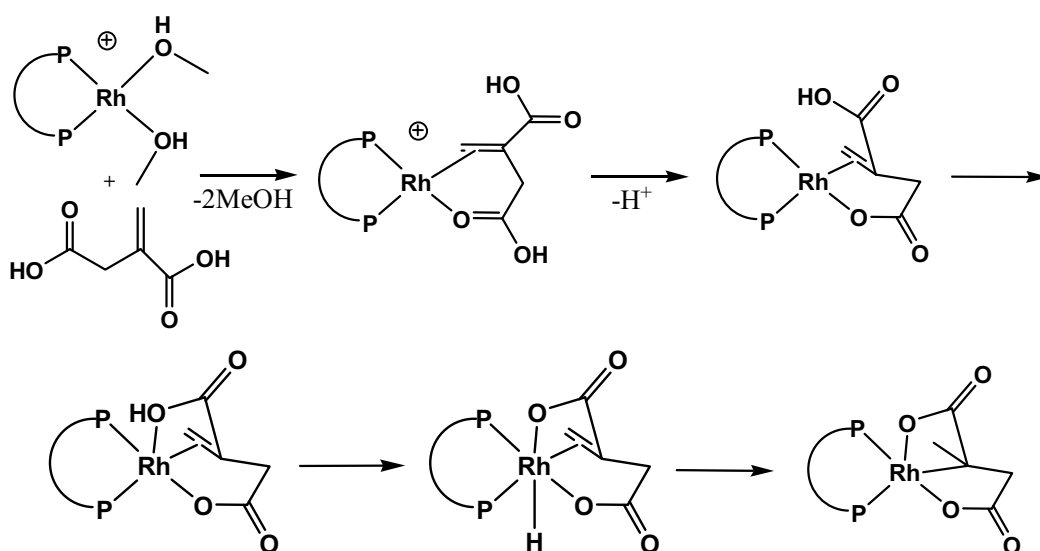


Abbildung 61: Mechanismusvorschlag zur Ausbildung des Komplexes [Rh(DIPAMP)-(Methylsuccinat)] aus dem Rh-DIPAMP-Solvenskomplex mit Itaconsäure.

#### Hydrierung der isolierten Kristalle des Katalysator-Substrat-Komplexes

Der oben diskutierte Rh(III)-Katalysator-Substrat-Komplexes ist formal nicht mehr zur oxidativen Addition von Wasserstoff in der Lage und sollte in der enantioselektiven Hydrierung inaktiv



sein. Da die aufgelösten Kristalle laut  $^{31}\text{P}$ -NMR keine weitere Spezies als den bereits charakterisierten Komplex enthalten, ist der Anteil anderer möglicher Komplexe  $<1\%$  <sup>[184]</sup>.

Gibt man Wasserstoff zur methanolischen Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$  findet man nach 24 h im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum weiterhin nur die Signale des Major-Substratkomplexes, jedoch keinen Solvenskomplex als Ergebnis der stöchiometrischen Produktbildung <sup>[184]</sup>. Auch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist kein Produkt detektiert worden, so dass der Komplex unter Normaldruck nicht mit Wasserstoff reagiert <sup>[185]</sup>.

### Zusammenfassung

Die Hydrierung von Itaconsäure mit  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  verläuft unter 1 bar Wasserstoffdruck in Methanol nicht nach der *Michaelis-Menten*-Kinetik. Stattdessen wird eine Katalysatordeaktivierung beobachtet, die mit steigender Substratkonzentration ansteigt. Die Enantioselektivität beträgt in Abhängigkeit von den experimentellen Randbedingungen zwischen 76 und 91% ee (*S*). Das Substrat bildet mit  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  unter Entfärbung der Lösung zwei äußerst stabile, vermutlich diastereomere, Katalysator-Substrat-Komplexe, die im Vergleich zu den Komplexen des analogen Dimethylesters deutlich niedrigere P-P-Kopplungen aufweisen. Der Anteil an Minor-Substrat-Komplex steigt über die Zeit und mit größer werdender Substratkonzentration. Man beobachtet mit der Zeit zusätzlich die Veresterung des Substrates in der  $\beta$ -Position. Der isolierte Katalysator-Substrat-Komplex zeigt interessanterweise eine terdentate Anbindung des Substrates über beide Carboxyl-Gruppen und eine Rh-C-Bindung zum quartären Kohlenstoff der ursprünglichen Doppelbindung, entgegen der Prognose von *Brown et al.*, die stattdessen die Koordination der C-C-Doppelbindung neben der koordinativen Wechselwirkung mit den beiden Carboxy-Gruppen postulierten. Es wird unter Deprotonierung des Substrates und Wasserstofftransfer auf die Methylengruppe ein neutraler Rh(III)-Alkylkomplex ausgebildet. Dieser zeigt – bei Abwesenheit von Substrat – in Lösung keine Äquilibrierung mit dem Minor-Komplex, womit der isolierte Komplex eindeutig dem Major-Substratkomplex zugeordnet werden kann. Die chemische Verschiebung der Komplexsignale in den  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren wird durch saure sowie basische Zusätze beeinflusst. Die Struktur des isolierten Komplexes mit der  $\text{CH}_3$ -Gruppe am komplexierten Substrat findet man auch in Lösung wieder, unabhängig davon ob der Komplex direkt aufgelöst wird oder aus dem Rh-DIPAMP-Solvenskomplex generiert wird. Die  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$ -Kristalle selbst sind in der Hydrierung unter Normaldruck inaktiv.

### 5.3. Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit $\alpha$ -Methylitaconat

#### Hydrierung von $\alpha$ -Methylitaconat mit $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$

Bei der Hydrierung des Substrates  $\alpha$ -Methylitaconat in Methanol unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup> wurde das entsprechende Hydrierprodukt mit einer Enantioselektivität von 91% (*S*) erhalten. Die Hydrierung ist unter Standardbedingungen innerhalb einer Minute vollständig abgeschlossen und damit stark diffusionsbeeinflusst (Wasserstoffaufnahme: 24 mL/min). Aufgrund der Komplexität der Versuche bei der Itaconsäure, die offenbar auf die freien OH-Gruppen zurückgeführt werden konnten, die das  $\alpha$ -Methylitaconat ebenfalls enthält, wurden keine weiteren kinetischen Untersuchungen durchgeführt.



### NMR-spektroskopische Untersuchung der Bildung von Rh-DIPAMP- $\alpha$ -Methylitaconat-Komplexen

Zunächst wurde die Abhängigkeit zeitnah <sup>[107]</sup> gemessener <sup>31</sup>P-NMR-Spektren einer Lösung von [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> mit  $\alpha$ -Methylitaconat in Methanol-d<sub>4</sub> vom Katalysator-Substrat-Verhältnis untersucht <sup>[105]</sup> (Abbildung 62). Beim Verhältnis 1:1 werden in orangefarbener Lösung zwei Katalysator-Substrat-Komplexe (braun, rot in Abbildung 62) im Verhältnis von 8:1 neben 6% Solvenskomplex detektiert. Damit sind die primär gebildeten Katalysator-Substrat-Komplexe stabiler als die des Itaconsäuredimethylesters, jedoch weniger stabil als die der Itaconsäure. Bei fünffachem Substratüberschuss wird wiederum der Major-Substrat-Komplex (braun) des erstgenannten Spektrums detektiert, daneben jedoch hauptsächlich ein weiterer Signalsatz eines Katalysator-Substrat-Komplexes (blau) sowie recht unscharfe Signale, die einer dritten Spezies (grün) zuzuordnen sind. Die Lösung ist ebenfalls orange, jedoch deutlich heller als im Falle äquimolarer Verhältnisse. Beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:50 beobachtet man bereits nach wenigen Minuten eine Aufhellung der ursprünglich orangefarbenen Probe. Das <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum zeigt neben den Signalen des blau markierten Komplexes einen zweiten Signalsatz (violett). Beide Komplexe stehen im Verhältnis 3,5:1.

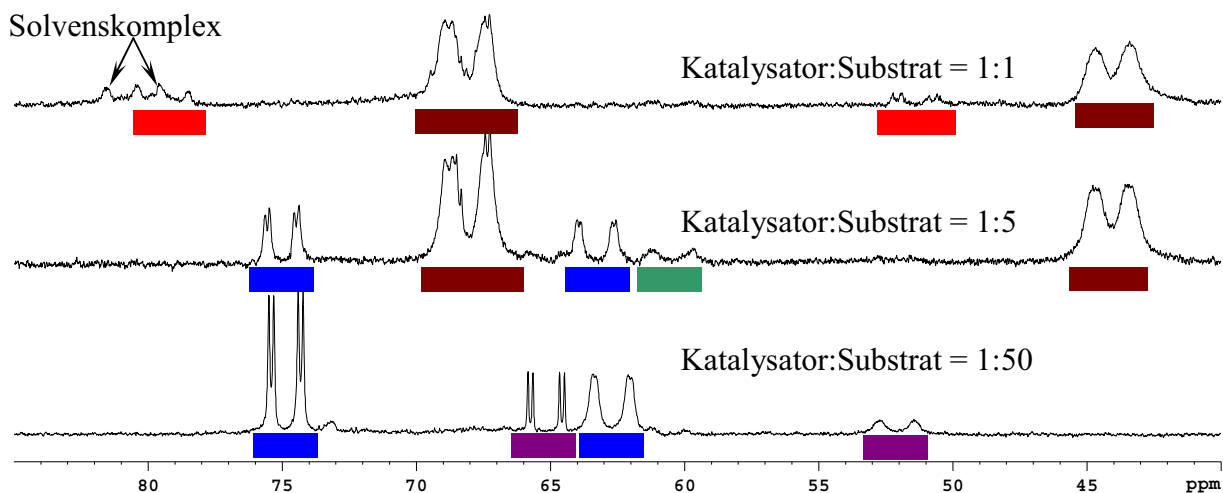


Abbildung 62: Zeitnah <sup>[107]</sup> gemessene <sup>31</sup>P-NMR-Spektren von [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> nach Zugabe von  $\alpha$ -Methylitaconat bei unterschiedlichen Katalysator-Substrat-Verhältnissen <sup>[105]</sup>.

Weiterhin wurde die Zeitabhängigkeit der Bildung der Katalysator-Substrat-Komplexe des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes nach Zugabe von  $\alpha$ -Methylitaconat für zwei verschiedene Katalysator-Substrat-Verhältnisse geprüft (Abbildung 63, 1:1; Abbildung 64, 1:5).

Nach Abbildung 63a erfolgt bei äquimolaren Anteilen von Katalysator und Substrat zunächst die Bildung von zwei Katalysator-Substrat-Komplexen (rot und braun), wobei noch circa 6% Solvenskomplex in Lösung sind. Die P-P-Kopplung des Major-Komplexes ist etwa 40 Hz <sup>[148]</sup>, was auf eine strukturelle Ähnlichkeit zum Rh-DIPAMP-Komplex mit Itaconsäuredimethylester hindeutet. Nach 8 Stunden (Abbildung 63b) ist die Lösung deutlich aufgehellt <sup>[186]</sup> und man beobachtet die Bildung eines orangefarbenen kristallinen Niederschlags im NMR-Röhrchen <sup>[187]</sup>. Im <sup>31</sup>P-NMR werden verschiedene weitere Komplexsignale (blau, grün und violett, insgesamt 29% der gesamten Signalintensität) detektiert. Der Anteil an Solvenskomplex ist mit 5% etwa konstant geblieben. Die blau markierten Signale haben eine P-P-Kopplung von etwa 22 Hz und erinnern somit an den mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Rh(III)-Substratkomplex der Itaconsäure.

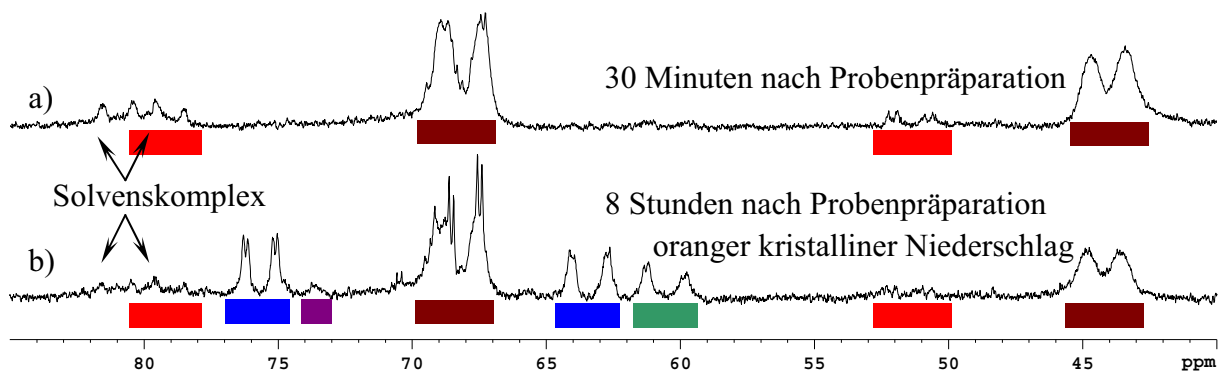


Abbildung 63:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methyl-itaconat im Verhältnis 1:1 in Methanol- $\text{d}_4$  in Abhängigkeit von der Zeit nach Probenpräparation.

Bei einem Überschuss an Substrat (Abbildung 64) scheint die Umwandlung der Katalysator-Substrat-Komplexe ineinander wesentlich schneller abzulaufen.

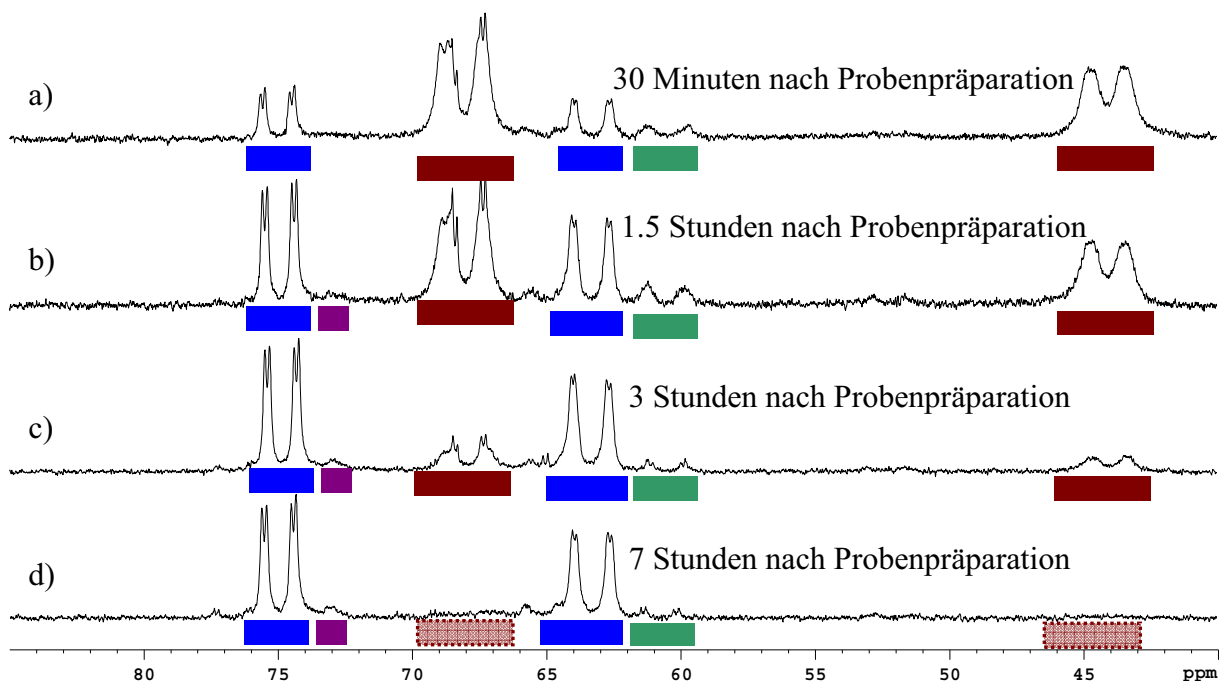


Abbildung 64:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methyl-itaconat im Verhältnis 1:5 in Methanol- $\text{d}_4$  in Abhängigkeit von der Zeit nach Probenpräparation.

Bereits nach 30 Minuten sind 22% der ursprünglich gebildeten Spezies (braun) in die sekundär gebildeten Komplexe (blau, grün, violett) umgewandelt worden. Nach 1,5 Stunden haben die neu gebildeten Komplexe einen Anteil von 38%, nach drei Stunden sind es bereits 71% und nach sieben Stunden 97%.

Eine Übersicht aller gemessenen  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren *äquilibrierter* Proben bei unterschiedlichen Katalysator-Substrat-Verhältnissen finden sich in Abbildung 110 im Anhang.

Der bei niedriger Substratkonzentration beobachtete orange Niederschlag löst sich interessanterweise durch Zugabe von zusätzlichem Substrat wieder auf. Dieses Phänomen wurde auch NMR-spektroskopisch untersucht: Zunächst wurde eine Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})-$

(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und  $\alpha$ -Methylitaconat im Verhältnis 1:2 präpariert. Nach Bildung des orangenen kristallinen Niederschlags innerhalb von 14 Stunden wurde die entsprechende Lösung im <sup>31</sup>P-NMR vermessen (Abbildung 65a). Anschließend erfolgte die Zugabe von weiteren 2 Äquivalenten Substrat, wodurch sich der Niederschlag wieder auflöste. Das daraufhin zeitnah gemessene <sup>31</sup>P-NMR-Spektrum zeigt Abbildung 65b.

Das Spektrum in Abbildung 65a zeigt die Signale aus Abbildung 63a, während man in dem in Abbildung 65b die Signale aus Abbildung 64d wiederfindet. Dies ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die im NMR-Röhrchen ausgefallenen Kristalle dem primär gebildeten Komplex entsprechen, der in Methanol offenbar schlecht löslich ist <sup>[188]</sup>.

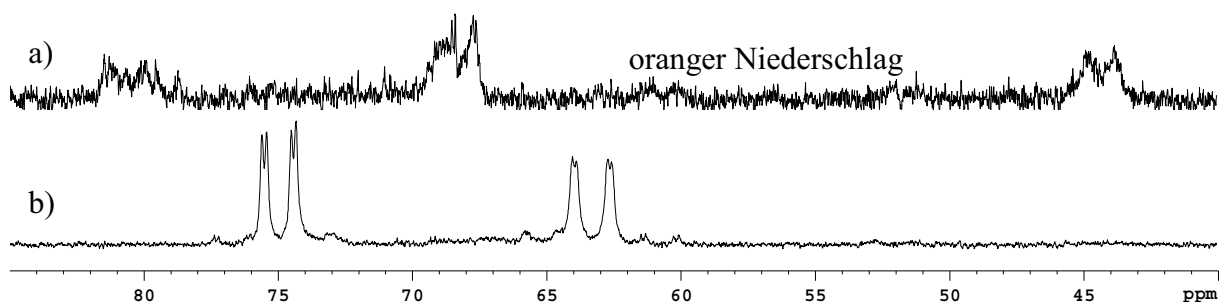


Abbildung 65: <sup>31</sup>P-NMR-Spektren von a) [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und  $\alpha$ -Methylitaconat (1:2) in Methanol-d<sub>4</sub> nach 14 Stunden, b) Probe von a) nach Zugabe von zwei weiteren Äquivalenten Substrat (insgesamt 4 Äquivalente).

Die Bildung der sekundären Komplexe aus den primär gebildeten Spezies geht mit einer Entfärbung der Lösung einher, analog zu den Komplexen der Itaconsäure. Diese dauert aber im Falle des  $\alpha$ -Methylitaconates wesentlich länger. Sie ist sowohl vom Katalysator-Substrat-Verhältnis als auch von der Zeit nach Probenpräparation abhängig.

### Tieftemperatur-NMR-Untersuchung der Katalysator-Substrat-Komplexe

Die Untersuchung des isolierbaren, kristallinen orangenen Niederschlags bei verschiedenen Temperaturen kann aufgrund der schlechten Löslichkeit der Kristalle nicht durchgeführt werden. Dagegen erfolgte die Messung der *in situ*-präparierten Lösung aus [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und  $\alpha$ -Methylitaconat 1:5 etwa eine Stunde <sup>[189]</sup> nach Probenpräparation bei verschiedenen Temperaturen (Abbildung 66).

Durch das Absinken der Temperatur können aufgrund des Schärferwerdens einiger Signale bei Raumtemperatur unzugängliche P-P-Kopplungskonstanten bei -20°C bestimmt werden (siehe Tabelle 16 im Anhang). Man beobachtet eine leichte Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung der meisten Signale sowie die Aufspaltung mehrerer Signale im Bereich von -40 bis -80°C.

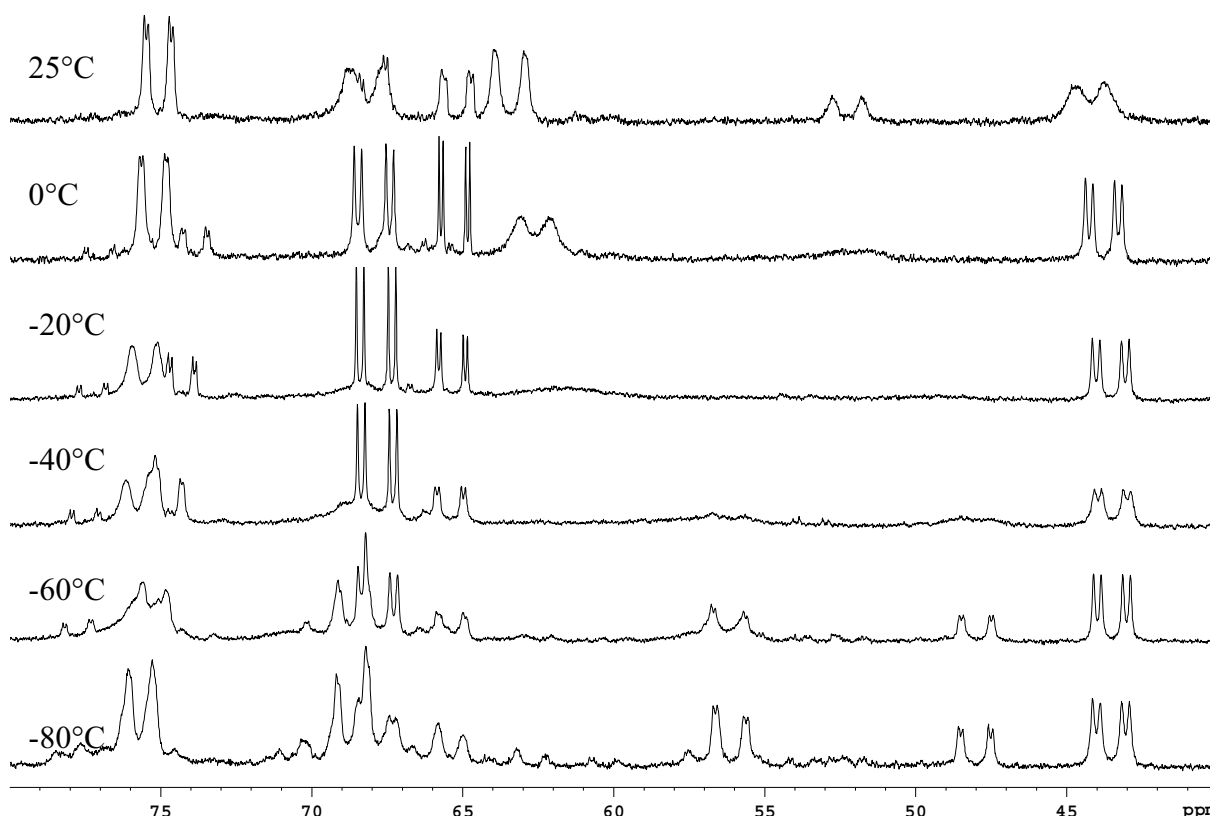


Abbildung 66:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})-(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methylitaconat (1:5), beginnend bei 25°C.

#### Diskussion der Röntgenkristallstruktur eines Rh-DIPAMP-Substratkomplexes mit $\alpha$ -Methylitaconat

Es gelang die Charakterisierung der Kristalle, die bei einem Rhodium-Substrat-Verhältnis von 1:1 im NMR-Röhrchen auskristallisiert sind. Abbildung 67 zeigt den mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Komplex.

Analog zum Komplex mit Itaconsäuredimethylester sind die C-C-Doppelbindung sowie der Sauerstoff der  $\beta$ -Carbonylfunktion am Rhodium koordiniert. Allerdings ist das Substrat deprotoniert und das Anion nicht mehr in der Struktur enthalten, was formal der Abspaltung von  $\text{HBF}_4$  entspricht.

Damit bildet dieser Substratkomplex einen Übergang zwischen den Katalysator-Substrat-Komplexen von Itaconsäuredimethylester und der Itaconsäure. Die Methoxy-Gruppen stehen nicht in Wechselwirkung mit dem Rhodium (Rh-O-Abstände: 3,65 Å; 3,70 Å) <sup>[108]</sup>.

Aus einer methanolischen Lösung (drei Stunden nach Probenpräparation, gelb) gelang bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 durch Übersichten mit Dimethylether ebenfalls die Isolierung eines Katalysator-Substrat-Komplexes (orange Kristalle) <sup>[190]</sup>. Die Struktur entspricht ebenfalls der in Abbildung 67 gezeigten Verbindung <sup>[191]</sup>.

Die Addition von Wasserstoff an das koordinierte Substrat von der Rhodiumseite führt zum (*R*)-Enantiomer. Da experimentell bei der Hydrierung des Substrates unter Standardbedingungen ein Überschuss des (*S*)-Enantiomers erhalten wird, ist für dieses System das Major/Minor-Prinzip gültig, sofern es sich bei dem isolierten Intermediat um das Major-Diastereomer handelt.

Um dies zu prüfen, sollten die isolierten Einkristalle analog zu anderen Substraten bei tiefer Temperatur gelöst und zeitnah bei gleicher Temperatur im NMR vermessen werden, was aufgrund der selbst bei Raumtemperatur sehr schlechten Löslichkeit nicht gelang. Die Kristalle

des isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes konnten nur unter Erwärmen bis zum Sieden des Lösungsmittels Methanol- $d_4$  soweit gelöst werden, dass bei zeitnaher  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messung entsprechende Komplexsignale detektierbar waren (Abbildung 68).

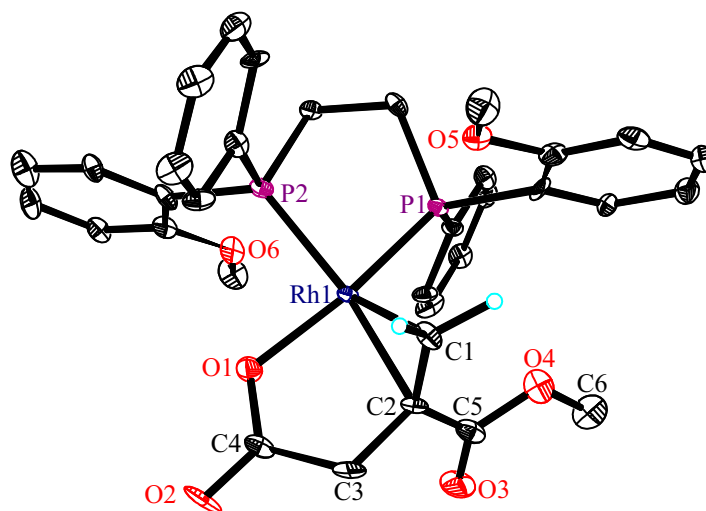


Abbildung 67: Röntgenkristallstrukturanalyse von  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\alpha\text{-Methylitaconat})]$ . Die Ellipsoide entsprechen 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die überwiegende Anzahl der Wasserstoffatome wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht mit abgebildet. Ausgewählte Abstände und Winkel finden sich im Anhang, Kapitel 8.6.2..

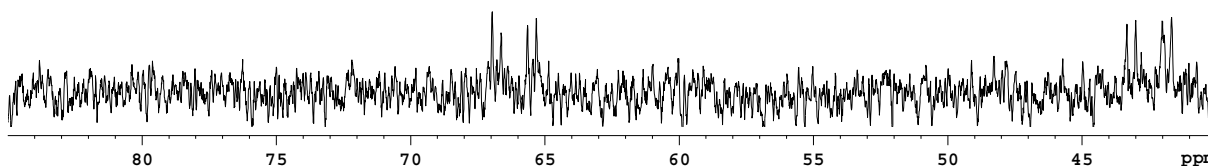


Abbildung 68:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der aufgelösten Kristalle des  $[\text{Rh}(\text{Dipamp})(\alpha\text{-Methylitaconat})]$  in Methanol- $d_4$ , zeitnah nach Probenpräparation gemessen.

Man findet Signale, deren chemische Verschiebung den primär gebildeten Hauptsignalen aus Abbildung 63a entspricht. Die P-P-Kopplung beträgt 40 Hz. Dies spricht dafür, dass das Spektrum der über Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Spezies aus Abbildung 67 entspricht. Die P-P-Kopplungskonstanten für den vergleichbaren Major-Substratkomplex des Itaconsäuredimethylesters liegt mit 39 Hz im selben Bereich.

Um auszuschließen, dass das Erhitzen der Probe die Umwandlung der auskristallisierten Spezies in eine andere Form hervorruft, wurde eine NMR-spektroskopische Überprüfung in Dichlormethan- $d_2$ , in dem die Kristalle deutlich besser  $^{[192]}$  löslich sind, ohne Erwärmen durchgeführt, Abbildung 69.

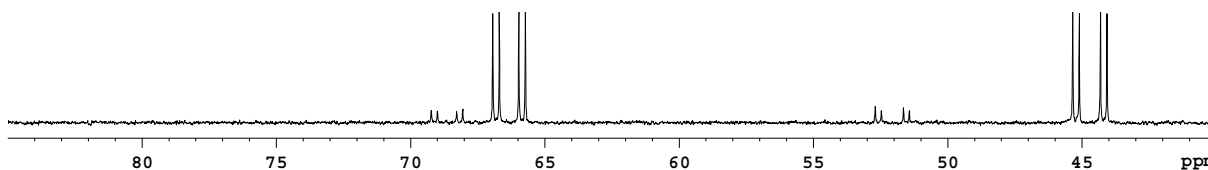


Abbildung 69: Im NMR-Röhrchen kristallisierter Komplex gelöst in Dichlormethan- $d_2$ .

Es werden zwei Katalysator-Substrat-Komplexe detektiert. Offenbar findet in Dichlormethan- $d_2$  im Gegensatz zum isolierten Rhodium-DIPAMP-Komplex der Itaconsäure die bei Raumtemperatur übliche schnelle Äquilibration zwischen den diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexen statt. Die Major-Signale des Spektrums sind von der chemischen Verschiebung ebenfalls den Major-Komplex-Signalen des Spektrums bei einem Rh-Substrat-Verhältnis von 1:1 in Methanol (Abbildung 63a) und außerdem dem Major-Komplex des direkt nach Präparation der Lösung gemessenen Spektrums beim Verhältnis 1:5 (Abbildung 64a) ähnlich. Die P-P-Kopplungskonstanten der beiden Signalsätze sind mit 40 Hz für den Major- und 38 Hz für den Minor-Komplex deutlich höher im Vergleich zur Kopplungskonstante des äquilibrierten Komplexes bei einem Verhältnis von Rh:Substrat von 1:5 (Abbildung 64d,  $J_{P-Rh} = 21$  Hz), nämlich im Bereich des Major-Substrat-Komplexes des  $[Rh(DIPAMP)(Itaconsäuredimethylester)]BF_4$  ( $J_{P-Rh} = 39$  Hz).

Es wurde versucht, mittels Festkörper-NMR-Spektroskopie die Zuordnung der isolierten Einkristalle des Komplexes  $[Rh(DIPAMP)(\alpha\text{-Methylitaconat})]$  zum primär gebildeten Major-Komplex zu untermauern. Aufgrund der starken Signalverbreiterung und des Auftretens mehrerer Signalsätze (siehe Anhang, Abbildung 111) liefert die Festkörper-NMR-Spektroskopie leider nicht den gewünschten Hinweis. Die oben genannten NMR-spektroskopischen Befunde deuten jedoch stark darauf hin, dass der mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierte Komplex dem primär gebildeten Major-Komplex zuzuordnen ist.

#### Einfluss von sauren und basischen Zusätzen auf die NMR-spektroskopischen Daten der Komplexe

Beim Substrat Itaconsäure wurde die Änderung der chemischen Verschiebung der  $^{31}P$ -NMR-Signale in Abhängigkeit von sauren sowie basischen Additiven beobachtet, die offensichtlich auch durch große Substratkonzentrationen hervorgerufen werden kann. Daher wäre es denkbar, dass die oben gezeigte Umwandlung der primären in die sekundären Signale durch die Säureprotonen des Substrates hervorgerufen wird. Es wurde deshalb durch den Zusatz von Säure überprüft, ob in Analogie zur Itaconsäure die Substratprotonen zur Umwandlung der primären Spezies in die sekundären Spezies führen.

Eine gesättigte Lösung aus Kristallen des isolierbaren orangenen Niederschlags in Methanol- $d_4$  wurde zunächst im  $^{31}P$ -NMR vermessen (Abbildung 70a). Man erhält ein Spektrum, in dem analog zu Abbildung 68 nur die Signale des primär gebildeten Major-Substratkomplexes sichtbar sind<sup>[188]</sup>. Es wurden anschließend 2 Äquivalente  $HBF_4$  hinzugesetzt, woraufhin sich der orange Niederschlag vollständig auflöste. Es wurde wiederum eine  $^{31}P$ -NMR-Messung durchgeführt.

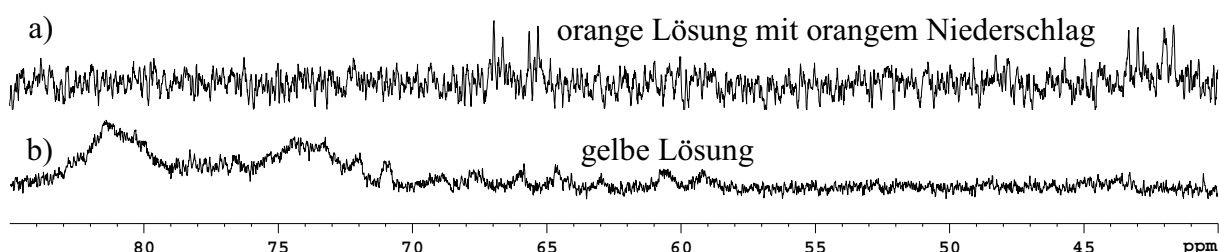


Abbildung 70:  $^{31}P$ -NMR-Spektren von a) orangenen Kristallen des  $[Rh(DIPAMP)(\alpha\text{-Methylitaconat})]$ , b) Lösung aus a) nach Zugabe von 2 Äquivalenten  $HBF_4$ .

Man findet nach Zugabe von Säure (Abbildung 70b) mehrere verbreiterte Signale, die sich stark von den ursprünglichen Signalen aus Abbildung 70a unterscheiden.



Der Säurezusatz führt also zur Bildung von bisher unbekannten Spezies und ist demnach nicht für die Bildung der in Abbildung 64d blau markierten Spezies verantwortlich. Daher steht die Bildung Letzterer offenbar im direkten Zusammenhang mit der Substratkonzentration, wobei aber nicht die COOH-Funktion des Substrates entscheidend zu sein scheint. Dies könnte auf die Bildung eines Komplexes mit zwei koordinierten Substratmolekülen hindeuten, wie auch von Brown et al. postuliert wurde <sup>[77]</sup>.

Ein analoges Experiment wurde mit einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methylitaconat im Verhältnis 1:5, zeitnah nach deren Messung (Abbildung 71a), durchgeführt. Durch den Zusatz von  $\text{HBF}_4$ , (Abbildung 71b) äquivalent zum Katalysator, kommt es offenbar zur deutlichen Änderung der chemischen Verschiebung des linken Minor-Signals, bei den anderen Signalen ändert sich die Lage nicht bzw. nur geringfügig. Außerdem beobachtet man das Auftreten weiterer bisher unbekannter Signale. Die in Abbildung 70b beobachteten Signale findet man hingegen interessanterweise nicht wieder, so dass ausgehend von den diastereomerenreinen Einkristallen offenbar andere Spezies entstehen.

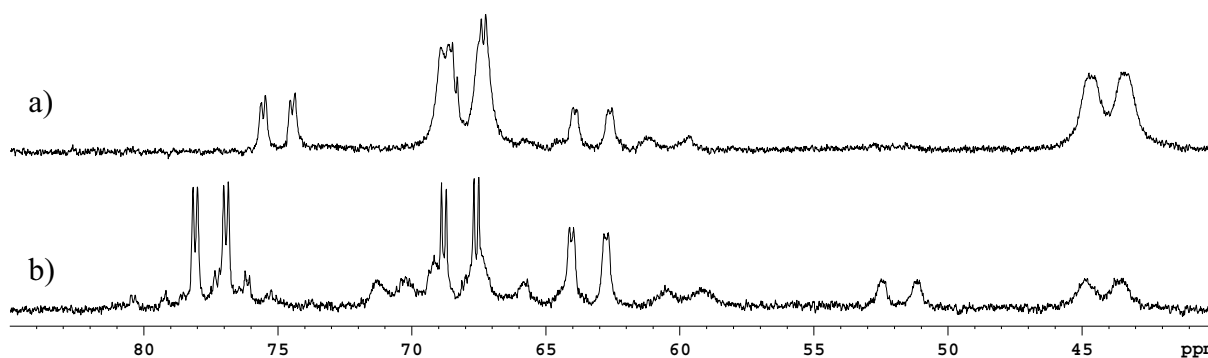


Abbildung 71:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von a)  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methylitaconat (1:5) zeitnah gemessen b) Lösung aus a) nach Zugabe von 1 Äquivalent  $\text{HBF}_4$  in Bezug auf das Substrat.

Der Einfluss von basischen Zusätzen wurde ebenfalls untersucht. Zunächst wurde eine Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methylitaconat (1:5) präpariert (Abbildung 72a). Der Zusatz von  $\text{NEt}_3$ , äquimolar zum Substrat, führt unmittelbar zur Ausbildung von orangem Niederschlag. Das entsprechende  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum der Lösung ist in Abbildung 72b gezeigt.

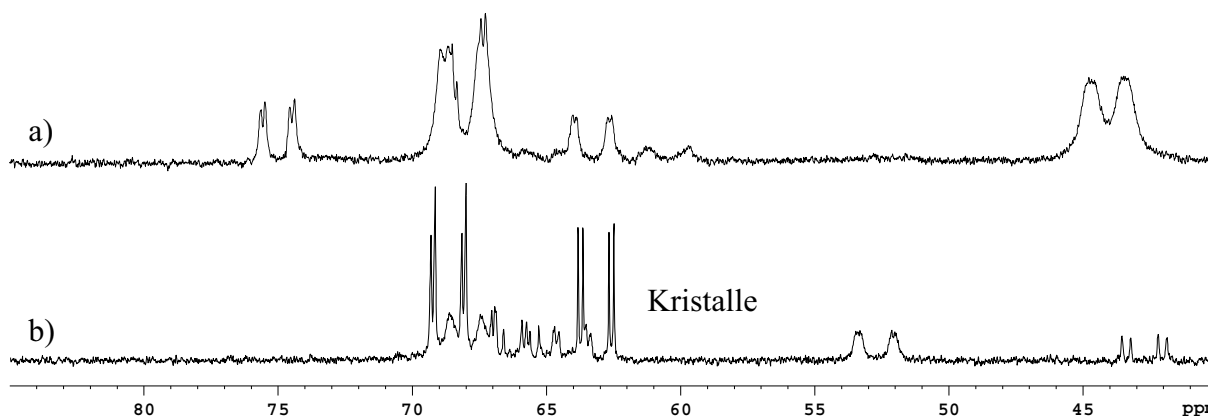


Abbildung 72:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von a)  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methylitaconat (1:5) zeitnah gemessen b) Lösung aus a) nach Zugabe von 1 Äquivalent  $\text{NEt}_3$  in Bezug auf das Substrat.



Der basische Zusatz führt zu Signalen, die deutlich schärfer sind als die Signale der Lösung aus Abbildung 72a. Erstaunlicherweise sind keine Signale der erwarteten Rh-Dreikern-Spezies des Typs  $[\text{Rh}_3(\text{DIPAMP})_3(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  <sup>[99]</sup> nachzuweisen. Stattdessen sind die Signale des mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Katalysator-Substrat-Komplexes aus Abbildung 67 sichtbar (43 sowie 66 ppm) sowie die Signale weiterer Substratkomplexe.

Der sich im NMR-Röhrchen gebildete orange Niederschlag wurde isoliert und unter Erhitzen teilweise in Methanol- $\text{d}_4$  aufgelöst. Es resultieren im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum die bereits aus Abbildung 68 bekannten Signale des isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes. Somit führt der Basenzusatz, in Analogie zur Itaconsäure, offenbar zur Deprotonierung des Substrates welches dann zum Auskristallisieren des mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Katalysator-Substrat-Komplexes führt.

### Zusammenfassung

Die Hydrierung des  $\alpha$ -Methylitaconates mit  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  verläuft unter Standardbedingungen im stark diffusionsbeeinflussten Bereich mit einer Enantioselektivität von 91% (*S*). Das Substrat  $\alpha$ -Methylitaconat bildet mit  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  zunächst zwei primäre Katalysator-Substrat-Komplexe, die in Abhängigkeit von der Substratkonzentration über einen Zeitraum von mehreren Stunden in hauptsächlich zwei sekundäre Katalysator-Substrat-Komplexe umgewandelt wird. Darüber hinaus können insgesamt noch drei Signalsätze im  $^{31}\text{P}$ -NMR detektiert werden, die vermutlich verschiedenen Katalysator-Substrat-Komplexen zuzuordnen sind. Beim isolierten Katalysator-Substrat-Komplex koordiniert das Substrat mit der C-C-Doppelbindung und dem  $\beta$ -Ketosauerstoff am Rhodium, analog zum Dimethylester. Jedoch findet in Analogie zum Substrat Itaconsäure eine Deprotonierung statt, so dass ein Rh(I)-Neutralkomplex gebildet wird. Diese Spezies stellt also eine Art Übergang zwischen den isolierten Katalysator-Substrat-Komplexen des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes mit Itaconsäuredimethylester und Itaconsäure dar. Direktes Wiederauflösen der isolierten Kristalle in Methanol- $\text{d}_4$  zeigt, dass der isolierte Komplex offenbar dem Major-Substratkomplex beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:1 zuzuordnen ist. Der Zusatz von Säure zu einer äquilibrierten Lösung mit Substratüberschuss führt nur zu einer Signalverschiebung im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum, während bei einer Lösung der diastereomerenreinen Kristalle der Säurezusatz zur Bildung neuer Signale führt. Der Basenzusatz zur Katalysator-Substrat-Komplex-Lösung führt zur verstärkten Bildung des isolierten und charakterisierten Rh-DIPAMP-Komplex mit dem deprotonierten Substrat.

### **5.4. Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit $\beta$ -Methylitaconat**

#### Hydrierung von $\beta$ -Methylitaconat mit $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$

Die Hydrierung von  $\beta$ -Methylitaconat in Methanol unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup> führt bei vollständigem Umsatz zum entsprechenden Hydrierprodukt mit einer Enantioselektivität von 88% (*S*) erhalten. Die Hydrierung ist innerhalb von 10 Minuten abgeschlossen, so dass kein Diffusionseinfluss vorliegt. Da die Wasserstoffaufnahme nicht linear verläuft, ist eine relativ geringe Stabilität der hydrieraktiven Katalysator-Substrat-Komplexe zu erwarten. Aufgrund der Schwierigkeiten mit der Reproduzierbarkeit der Versuche bei der Itaconsäure, die offenbar auf die freien OH-Gruppen zurückgeführt werden konnten, die das  $\beta$ -Methylitaconat ebenfalls enthält, wurden keine weiteren kinetischen Untersuchungen durchgeführt.

### NMR-spektroskopische Untersuchung der Bildung von Rh-DIPAMP- $\beta$ -Methylitaconat-Komplexen

Es wurden zunächst wiederum zeitnah <sup>[107]</sup> <sup>31</sup>P-NMR-Spektren bei verschiedenen Verhältnissen zwischen dem Rh-DIPAMP-Solvenskomplex und dem Substrat <sup>[105]</sup> aufgenommen, die in Abbildung 73 gezeigt sind.

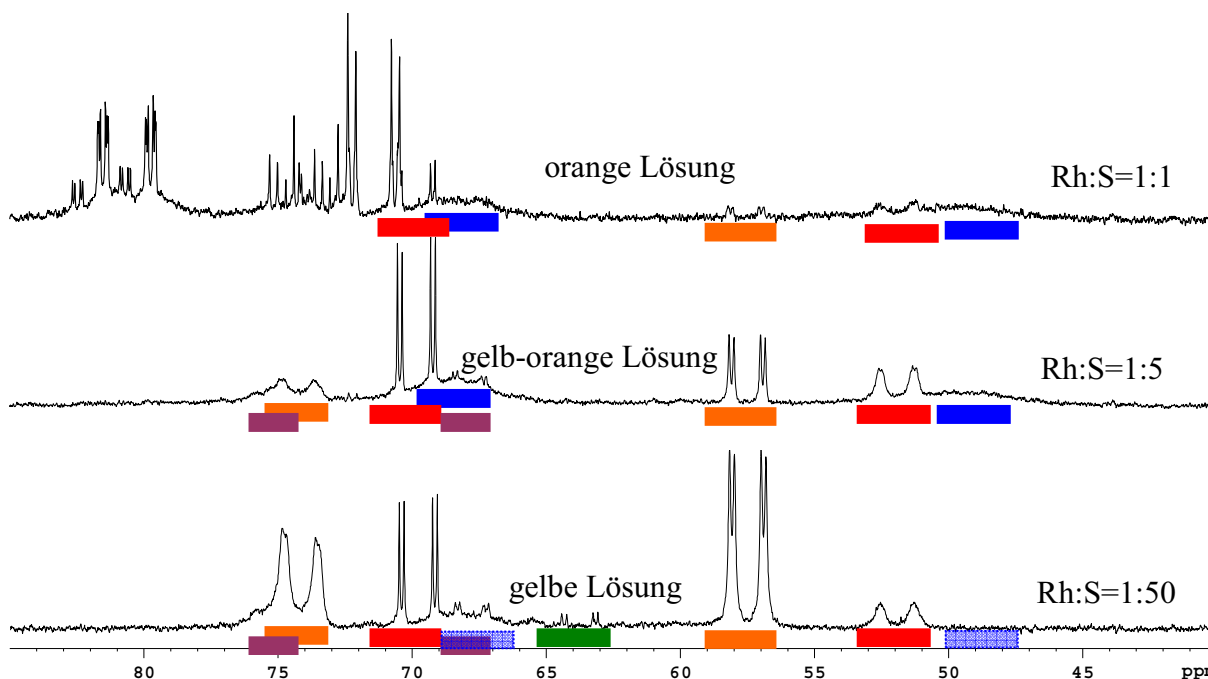


Abbildung 73: Zeitnah <sup>[107]</sup> gemessene <sup>31</sup>P-NMR-Spektren von [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> und  $\beta$ -Methylitaconat bei verschiedenen Katalysator-Substrat-Verhältnissen <sup>[105]</sup> in Methanol-d<sub>4</sub>.

Beim Spektrum mit äquimolaren Verhältnissen von Substrat und Katalysator ist der überwiegende Teil (etwa 70%) des Katalysators als Solvenskomplex bzw. als aromatenverbrückte Dimere <sup>[98]</sup> in Lösung, was in Analogie zu den Katalysator-Substrat-Komplexen des Itaconsäuredimethylesters auf die recht geringe Stabilität der hauptsächlich gebildeten Spezies hindeutet. Lediglich ein aus zwei stark verbreiterten Signalen bestehender Signalsatz (blau) sowie zwei sich andeutende Signalsätze mit strukturierten Signalen (rot, orange) können zusätzlich detektiert werden.

Ein anderes Bild zeigt sich beim Verhältniss 1:5. Dort sind ausschließlich mehrere Substratkomplexe in Lösung detektierbar. Neben den bereits erwähnten drei Signalsätzen kann eine vierte Spezies (violett) nachgewiesen werden.

Beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:50 sind die stark verbreiterten Signale nahezu verschwunden. Gleichzeitig erhöht sich der Anteil eines der Komplexe (orange). Weiterhin tauchen zusätzlich Signale auf (grün), die bei kleineren Verhältnissen nicht detektiert wurden.

Die bei niedriger Substratkonzentration beobachteten stark verbreiterten Signale (blau) sind vergleichbar mit den Major-Signalen des Komplexes [Rh(DIPAMP)(Itaconsäuredimethylester)]BF<sub>4</sub>, was auf einen ähnlichen Koordinationsmodus hinweist <sup>[193]</sup>. Dies geht einher mit den orange bzw. gelb-orange gefärbten Lösungen. Aufgrund der niedrigen P-P-Kopplungskonstanten (jeweils 21 Hz) der zwei hauptsächlich vorhandenen Komplexe bei den Verhältnissen 1:5 sowie 1:50 (rot und orange) sowie der aufgehellten Lösung bei den genannten Verhältnissen scheint die

Lösung insbesondere in diesen Fällen zwei Komplexe zu enthalten, die mit dem Komplex  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$  verglichen werden können ( $J_{\text{P-P}} = 20,7 \text{ Hz}$ ).

Die zeitliche Abhängigkeit der Komplexbildung wurde ebenfalls untersucht. Für die Verhältnisse Rh:Substrat von 1:1, 1:5 und 1:50 sind in Abbildung 74, Abbildung 75 und im Anhang, Abbildung 112 jeweils die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren in Abhängigkeit von der Zeit nach Probenpräparation zusammengestellt.

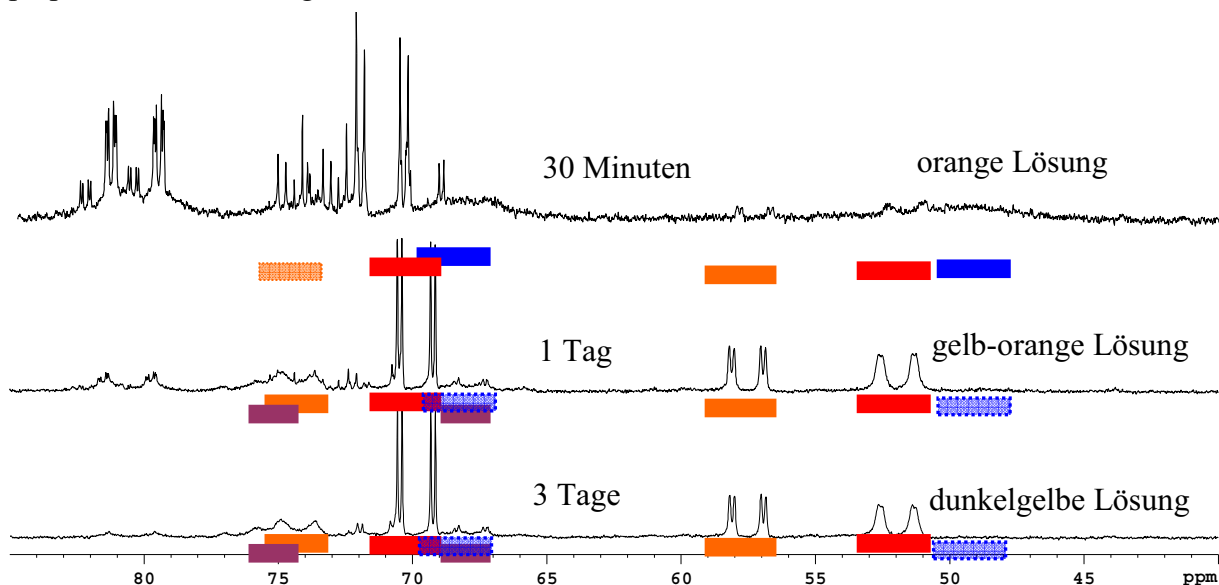


Abbildung 74:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Methylitaconat (1:1) über die Zeit in Methanol- $\text{d}_4$ .

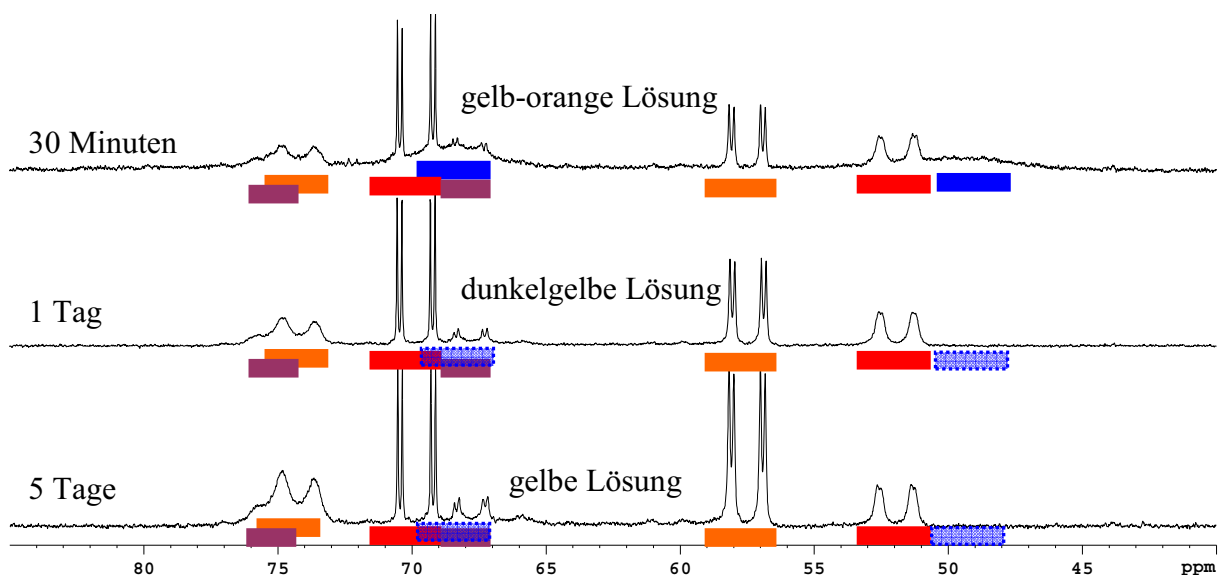


Abbildung 75:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Methylitaconat (1:5) über die Zeit in Methanol- $\text{d}_4$ .

Beim Verhältnis Katalysator:Substrat von 1:1 (Abbildung 74) liegen anfänglich noch 70% des Rhodiums als Solvenskomplex bzw. aromatenverbrückt als Dimer <sup>[98]</sup> vor, die übrigen 30% verteilen sich auf drei jeweils farbig unterlegte Komplexe.

Dies ändert sich drastisch innerhalb von 24 Stunden. Im entsprechenden Phosphor-NMR-Spektrum findet man nur noch ca. 30% Solvenskomplex und die damit im Gleichgewicht stehenden Aromatenkomplexe. Ansonsten dominieren zwei Substratkomplexe (orange, rot), deren Verhältnis zueinander 3:2 beträgt (insgesamt etwa 65%). Ein weiterer Komplex (violett) ist mit

etwa 5% Anteil ebenfalls detektierbar. Die stark verbreiterten Signale des oben blau markierten Komplexes sind nicht mehr nachzuweisen.

Nach insgesamt drei Tagen liegen 10% des Katalysators noch in Form von Solvenskomplex und den Aromatenkomplexen vor, die restlichen 90% verteilen sich auf die verschiedenen Katalysator-Substrat-Komplexe, deren zwei Hauptkomponenten weiterhin im Verhältnis 3:2 vorliegen (zusammen 85%), sowie den violett unter legten Katalysator-Substrat-Komplex.

Im Gegensatz zu den primär gebildeten Spezies scheinen die sekundär gebildeten Komplexe eine deutlich höhere thermodynamische Stabilität aufzuweisen. Der Anteil des Solvenskomplexes sinkt mit der Bildung der genannten Katalysator-Substrat-Komplexe dramatisch ab, nämlich von 70% auf 10% innerhalb von fünf Tagen.

Bei den Katalysator-Substrat-Verhältnissen von 1:5 (Abbildung 75) sowie 1:50 (Abbildung 112 im Anhang) werden im  $^{31}\text{P}$ -NMR von Anfang an nur Substratkomplexe, nicht jedoch Solvenskomplex oder Aromatenkomplexe detektiert. Dies kann auf die Verschiebung des thermodynamischen Gleichgewichtes zwischen Solvenskomplex und den Substratkomplexen in Richtung der Letztgenannten zurückgeführt werden, die durch die hohe Substratkonzentration hervorgerufen wird.

Das Verhältnis der zwei dominierenden Komplexe ändert sich in beiden Fällen etwas über die Zeit. Beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 ändert sich das Verhältnis von 1:1 nach 30 Minuten über 1,2:1 nach einem Tag bis hin zu 2:1 nach fünf Tagen, beim Verhältnis von 1:50 von 4:1 nach 30 Minuten über 5:1 nach einem Tag bis hin zu 7:1 nach drei Tagen. Darüber hinaus wird ein weiterer Komplex (violett) detektiert, der aber nur in geringer Konzentration vorliegt.

Offenbar ist das Verhältnis zwischen diesen beiden Katalysator-Substrat-Komplexen recht stark von der Substratkonzentration, jedoch deutlich weniger von der Äquilierungszeit, abhängig. Dies steht im Gegensatz zu den analogen Untersuchungen der Katalysator-Substrat-Komplexe der Itaconsäure, wo beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:50 der ursprüngliche Major-Katalysator-Substrat-Komplex innerhalb weniger Tage zum Unterschussdiastereomer wird.

### Tieftemperatur-NMR-Untersuchung der Katalysator-Substrat-Komplexe

Das  $\beta$ -Methylitaconat wurde im fünffachen Überschuss auf den Rh-DIPAMP-Solvenskomplex gegeben und anschließend erfolgte zeitnah die Aufnahme von  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen, beginnend bei Raumtemperatur (Abbildung 76).

Man beobachtet bei 25°C das erwartete Bild mit den verschiedenen, bereits aus Abbildung 75 bekannten, Komplexen. Die Komplexsignale verschieben sich mit sinkender Temperatur. Auch die bereits bei anderen Katalysator-Substrat-Komplexen gefundene Aufspaltung ist bei einigen Signalen zu beobachten.

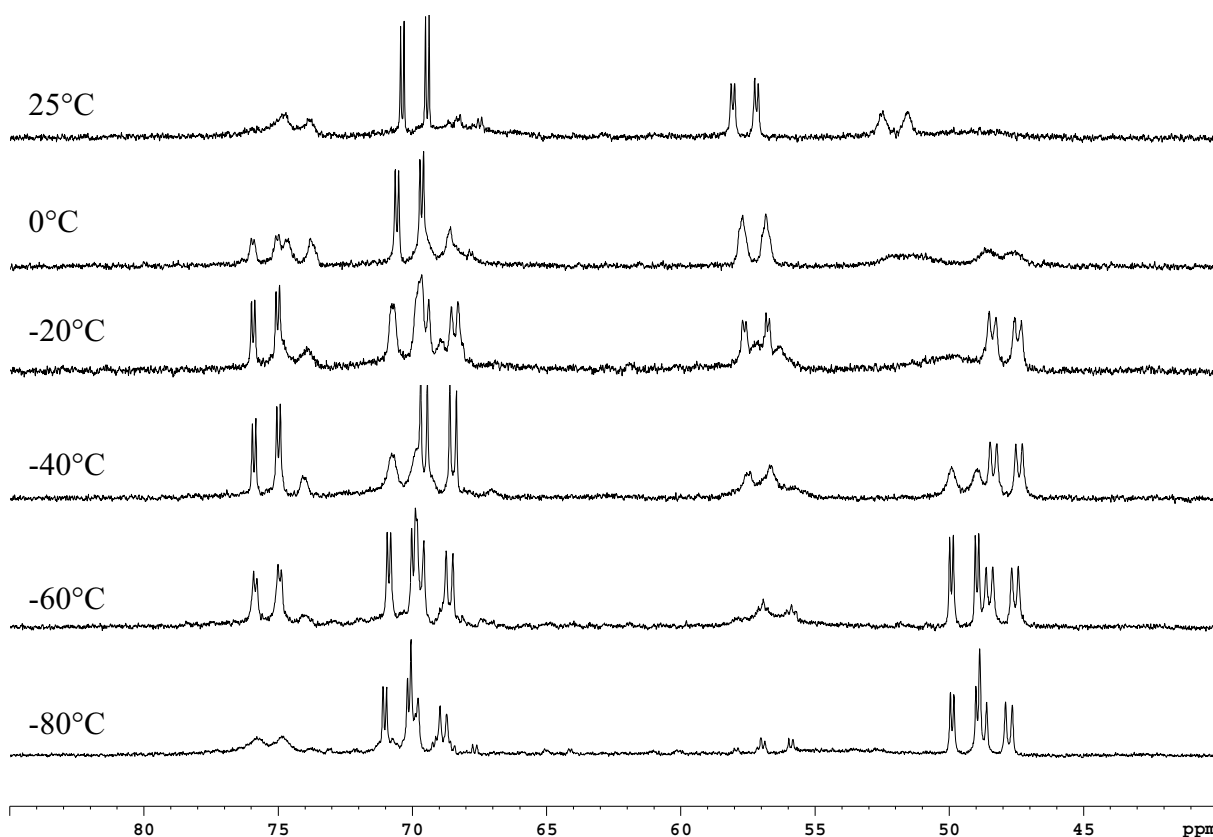


Abbildung 76:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Methylitaconat (1:5).

#### Isolierung eines Rh-DIPAMP-Substratkomplexes mit $\beta$ -Methylitaconat

Es wurde versucht, einen Katalysator-Substrat-Komplex zu isolieren, der über Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert werden kann, was bisher jedoch fehlschlug. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen zu den anderen Itaconsäurederivaten wird jedoch vermutlich zunächst mindestens ein Rh(I)-Katalysator-Substrat-Komplex gebildet, der durch eine recht hohe P-P-Kopplung von 40 Hz (siehe Tabelle 16 im Anhang) gekennzeichnet ist. Entsprechend beobachtet man anfänglich eine orangefarbene Lösung. Diese entfärbt sich über die Zeit, was in Analogie zur Itaconsäure auf die Bildung von Rh(III)-Substratkomplexen hindeutet. Gestützt wird die These durch die niedrigen Kopplungskonstanten der sekundär gebildeten Spezies von jeweils 21 Hz.

#### Einfluss von sauren und basischen Zusätzen auf die NMR-spektroskopischen Daten der Komplexe

Der Einfluss von sauren sowie basischen Zusätzen auf die Signallage im  $^{31}\text{P}$ -NMR wurde auch bei den Katalysator-Substrat-Komplexen des  $\beta$ -Methylitaconats mit dem Rh-DIPAMP-System geprüft. In Abbildung 77 sind die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren in Abhängigkeit vom pH-Wert gezeigt. Setzt man der Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Methylitaconat (1:5, Abbildung 77b)  $\text{NEt}_3$  (äquivalent zum Substrat) zu, so färbt sich die ursprünglich gelb-orange Lösung deutlich orange (Abbildung 77a). Im  $^{31}\text{P}$ -NMR erhält man mindestens vier Signalsätze. Es sind keine Signale der im Basischen möglichen Rh-Dreikernkomplexe<sup>[99]</sup> detektierbar.

Die Addition von  $\text{HBF}_4$  zu einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Methylitaconat ergibt hingegen ein Spektrum mit zwei stark verbreiterten Signalen oberhalb von 70 ppm. Diese erinnern an die Signale, die man bei Zugabe von  $\text{HBF}_4$  zu den Rh-DIPAMP-Komplexen mit dem Substrat  $\alpha$ -Methylitaconat erhält. Weiterhin sind noch zwei Signalsätze zwischen 60 und 72 ppm angedeutet, deren Konzentration jedoch sehr gering ist.

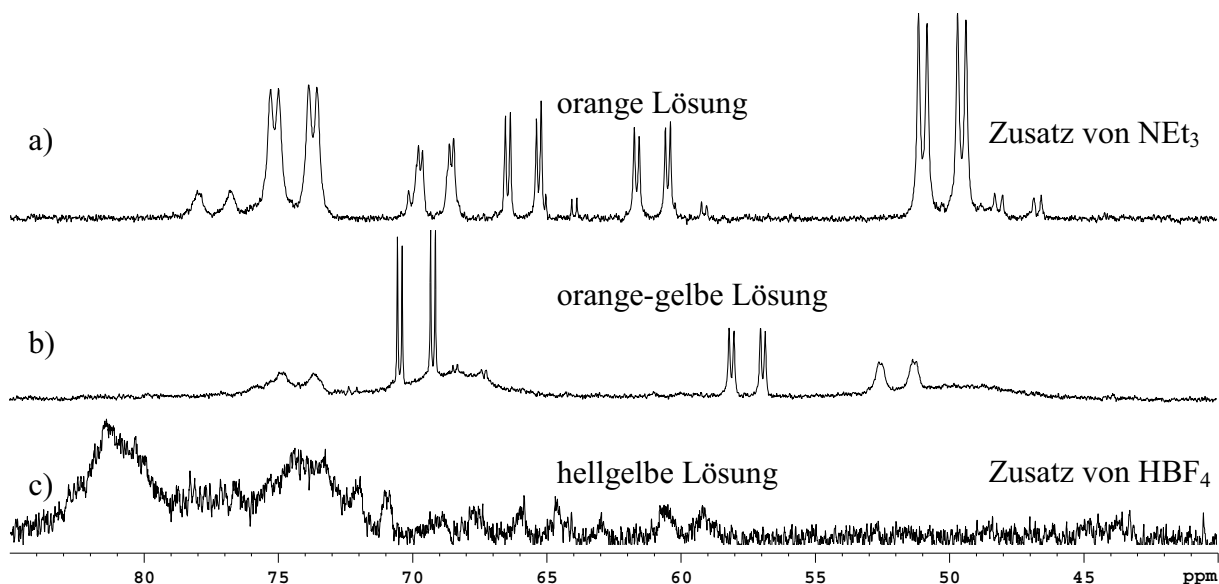


Abbildung 77: Zeitnah nach Probenpräparation gemessene  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Methylitaconat (1:5) in Abhängigkeit vom pH-Wert. a) Zusatz von  $\text{NEt}_3$  (äquimolar zum Substrat), b) ohne Zusatz, c) Zusatz von  $\text{HBF}_4$  (äquimolar zum Substrat).

### Zusammenfassung

Die im Vergleich zum  $\alpha$ -Methylitaconat langsame Hydrierung des  $\beta$ -Methylitaconates mit  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  erfolgt mit einem ee-Wert von 88% (*S*). Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale der Katalysator-Substratkomplexe des Rh-DIPAMP-Komplexes mit dem  $\beta$ -Methylitaconat sind in Analogie zu den anderen Substraten mit freier  $\text{COOH}$ -Funktion sowohl zeit- als auch konzentrationsabhängig. Es können bei niedrigem Katalysator-Substrat-Verhältnis anfangs stark verbreiterte Komplexsignale detektiert werden, die an die Signale des kationischen Rh(I)-Substratkomplexes mit dem Itaconsäuredimethylester erinnern. Die Konzentration der primär gebildeten Spezies nimmt über die Zeit ab und mit steigender Konzentration und Zeit kann man hauptsächlich zwei andere Katalysator-Substrat-Komplexe detektieren, die mit ihren niedrigen Kopplungskonstanten an den durch Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Rh(III)-Komplex der Itaconsäure erinnern. Weiterhin sind die NMR-Signale stark pH-abhängig.



### 5.5. Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat

#### Hydrierung von $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat mit $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$

Bei der Hydrierung des  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat in Methanol unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup> erzielt man eine Enantioselektivität von 93% (*S*). Aufgrund der hohen Reaktionsgeschwindigkeit unter Standardbedingungen ist die Hydrierung nicht ohne Diffusionseinfluss zu messen. Selbst die Reduktion der Katalysatorkonzentration auf die Hälfte löst das Problem nicht. Aus Zeitgründen wurde auf weitere Untersuchungen bei tieferer Temperatur verzichtet. Überraschenderweise stört die  $\text{NH}_2$ -Gruppe bei der Hydrierung nicht <sup>[194]</sup>.

#### NMR-spektroskopische Untersuchung der Bildung von Rh-DIPAMP- $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat-Komplexen

Die Abhängigkeit der gebildeten Katalysator-Substrat-Komplexe von der Substratkonzentration wurde analog zu den anderen Itaconsäurederivaten auch für das Substrat  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat mittels zeitnah <sup>[107]</sup> gemessener  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren untersucht (Abbildung 78). Bereits bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:1 sind nur Spuren vom Rh-DIPAMP-Solvenskomplex (eingekreist, ca. 1%) nachzuweisen, was in Übereinstimmung mit den orientierenden kinetischen Befunden auf eine stabilere Komplexbildung hindeutet als im Falle des Dimethylesters. Das Majorsignal der zwei sichtbaren Katalysator-Substrat-Komplexe (rot) ist recht stark verbreitert, der kleinere Signalsatz (violett) sogar extrem stark. Daneben sind noch Spuren des Komplexes  $[\text{Rh}_3(\text{DIPAMP})_3(\mu_3\text{-OMe})_2]\text{BF}_4$  <sup>[99]</sup> (eingerahmt, ca. 1%) nachzuweisen <sup>[195]</sup>.

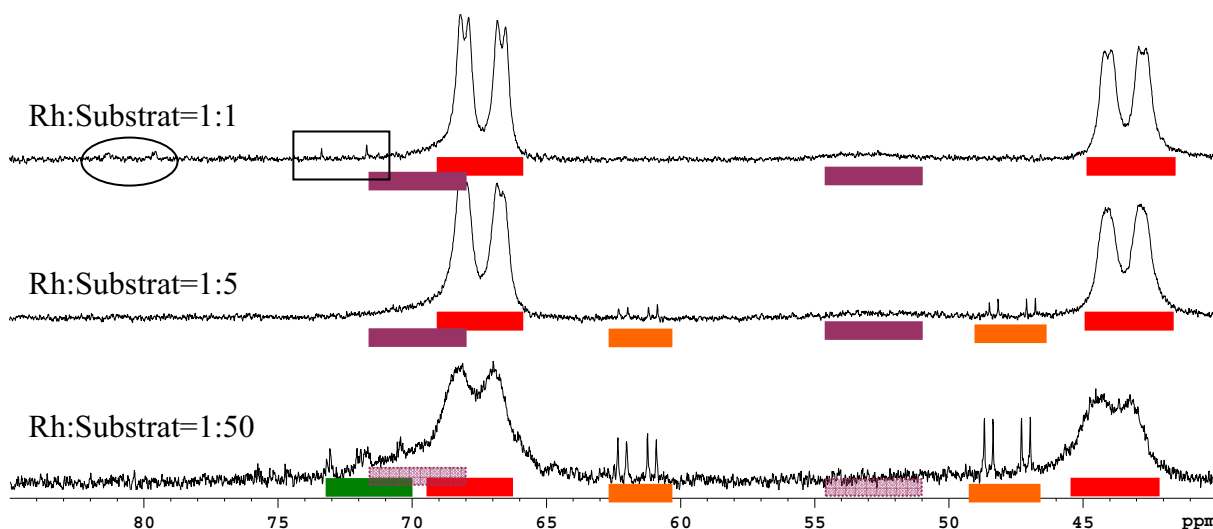


Abbildung 78:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat bei verschiedenen Katalysator-Substrat-Verhältnissen <sup>[105]</sup>, zeitnah <sup>[107]</sup> gemessen. Eingekreist:  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{OMe})_2]\text{BF}_4$ , eingerahmt:  $[\text{Rh}_3(\text{DIPAMP})_3(\mu_3\text{-OMe})_2]\text{BF}_4$ .

Bei einem Verhältnis von Katalysator zu Substrat von 1:5 taucht neben den zwei erwähnten Katalysator-Substrat-Komplexen ein dritter auf (orange). Dieser ist deutlich schärfer als die anderen Komplexe und nimmt bei Erhöhung der Substratkonzentration auf einen 50-fachen



Überschuss zum Katalysator anteilmäßig noch zu. Bei dem letztgenannten Spektrum tauchen weitere Signale (grün) bei einer chemischen Verschiebung von über 70 ppm auf, die nicht zugeordnet werden können.

Mit steigender Substratkonzentration verbreitert sich der Major-Substratkomplex und die Lage des rechten Signals verschiebt sich etwas Richtung Tieffeld.

Für eine Lösung aus  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat (1:5) wurde wiederum die Zeitabhängigkeit der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren geprüft (Abbildung 79). Innerhalb von einem Tag konnte keine Änderung festgestellt werden. Dies ist in Übereinstimmung mit den Komplexsignalen des Itaconsäuredimethylesters und kann vermutlich auf das Fehlen einer  $\text{COOH}$ -Funktion zurückgeführt werden.

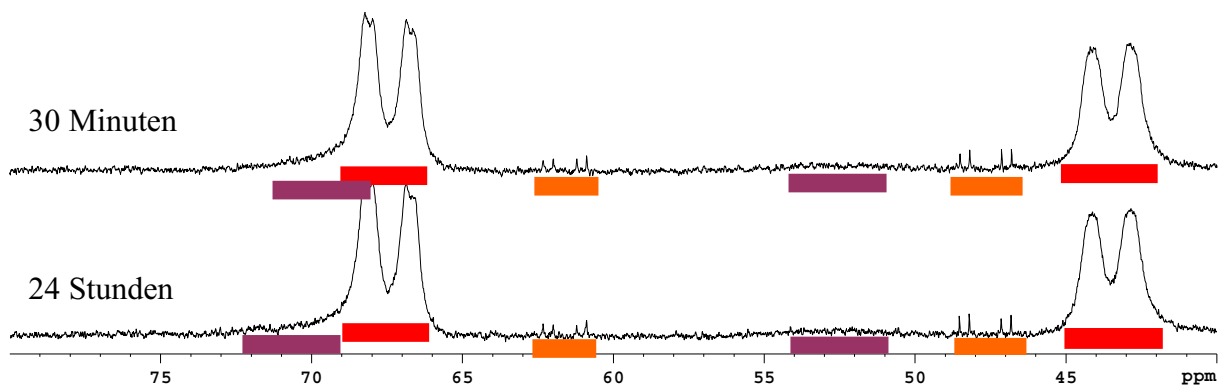


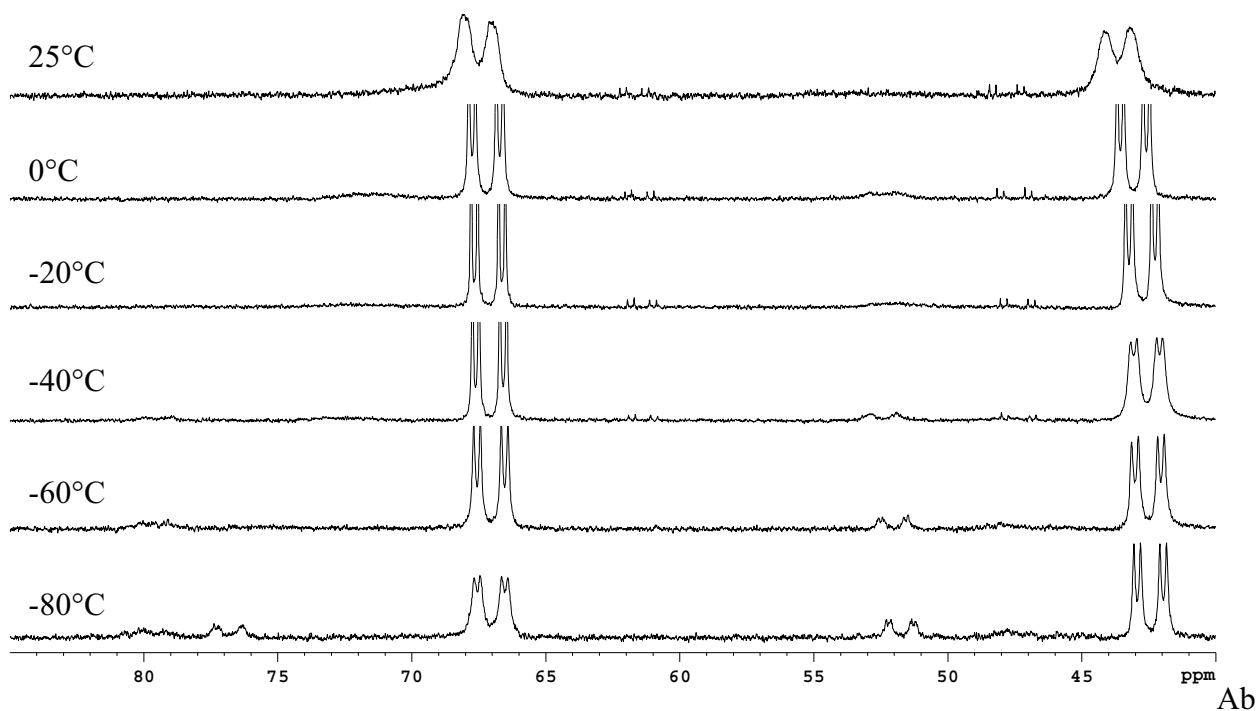
Abbildung 79:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat (1:5) in Abhängigkeit von der Zeit.

### Tieftemperatur-NMR-Untersuchung der Katalysator-Substrat-Komplexe

Die Temperaturabhängigkeit der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat (1:5) wurde analog zu den anderen Substraten untersucht (Abbildung 80).

Die Majorsignale werden mit sinkender Temperatur schärfer, so dass nun die P-P-Kopplungskonstante bei  $-20^\circ\text{C}$  mit 41 Hz bestimmt werden kann. Man beobachtet mit sinkender Temperatur außerdem das Schärferwerden von Komplexsignalen, die bei Raumtemperatur durch die extreme Verbreiterung kaum detektierbar sind.

Sämtliche Komplexsignale verschieben sich mit Ausnahme des linken Minor-Signals nur wenig mit sinkender Temperatur.



bildung 80:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat (1:5) bei unterschiedlichen Temperaturen.

#### Isolierung eines Rh-DIPAMP-Substratkomplexes mit $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat

Aus einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und einem fünffachen Überschuss des Substrates gelang die Isolierung oranger Einkristalle und deren Charakterisierung durch Röntgenkristallstrukturanalyse. In Abbildung 81 ist die entsprechende Struktur dargestellt.

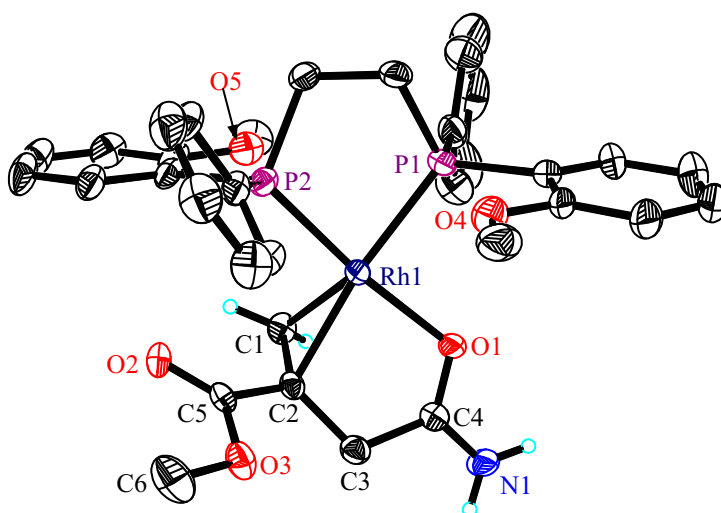


Abbildung 81: Röntgenkristallstrukturanalyse von  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\alpha\text{-Methyl-}\beta\text{-amidoitaconat})]\text{BF}_4$ . Die Elipsoide entsprechen 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind ein Komplexkation, beide  $\text{BF}_4$ -Anionen, die eingeschlossenen Lösungsmittelmoleküle ( $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ) sowie die Mehrzahl der Wasserstoffe nicht mit abgebildet. Ausgewählte Abstände und Winkel finden sich im Anhang, Kapitel 8.6.2..

Die Koordination des Substrates erfolgt über die C-C-Doppelbindung sowie den  $\beta$ -Carbonyl-Sauerstoff. Mit einem Rh-O-Abstand von 3,51 Å ist selbst die am dichtesten am Rhodium befindliche Methoxygruppe nicht am Metall koordiniert<sup>[108]</sup>. Das BF<sub>4</sub>-Anion wurde ebenfalls in der Struktur gefunden. Dies entspricht dem Koordinationsmodus des Dimethylesters, also einem kationischen Rh(I)-Komplex. Während das koordinierte  $\alpha$ -Methylitaconat an der  $\beta$ -OH-Gruppe deprotoniert wurde findet bei der Komplexbildung des  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconates keine Deprotonierung der  $\beta$ -NH<sub>2</sub>-Gruppe statt. Somit scheint es – zumindest in neutraler Lösung – maximal zu geringem Anteil zur Koordination der Aminogruppe zu kommen<sup>[196]</sup>, die darüber hinaus in Analogie zum  $\alpha$ -Methylitaconat auch durch Deprotonierung denkbar wäre.

Die formale oxidative Addition von Wasserstoff an die koordinierte C-C-Doppelbindung führt im Falle der charakterisierten Struktur zum (*R*)-Enantiomer. Da aus der experimentellen Hydrierung unter Standardbedingungen das (*S*)-Enantiomer im Überschuss resultiert, sollte für die Hydrierung des  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconates das Major-Minor-Prinzip gültig sein, sofern erwartungsgemäß der Major-Katalysator-Substrat-Komplex isoliert wurde.

### Einfluss von sauren und basischen Zusätzen auf die Katalysator-Substrat-Komplexe

Wie oben bereits angedeutet ist es durchaus denkbar, dass die Deprotonierung der NH<sub>2</sub>-Gruppe des Substrates zur Ausbildung eines Katalysator-Substrat-Komplexes führt, bei dem neben der C-C-Doppelbindung die deprotonierte Aminogruppe am Rhodium koordiniert. Aus diesem Grund wurde zu einer Lösung von Rh-DIPAMP-Solvenskomplex und  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat im Verhältnis 1:5 eine zum Substrat äquivalente Menge NEt<sub>3</sub> zugesetzt. Dies führt innerhalb einiger Minuten zur Bildung kleiner oranger Kristalle, deren Röntgenkristallstrukturanalyse weiter unten diskutiert wird, sowie zu scharfen Signalen im <sup>31</sup>P-NMR, wobei der ausgefallene Komplex vermutlich den genannten NMR-Signalen zuzuordnen ist (Abbildung 82a)<sup>[188]</sup>. Diese sind in geringer Konzentration auch im Spektrum ohne Zusatz (Abbildung 82b) nachzuweisen.

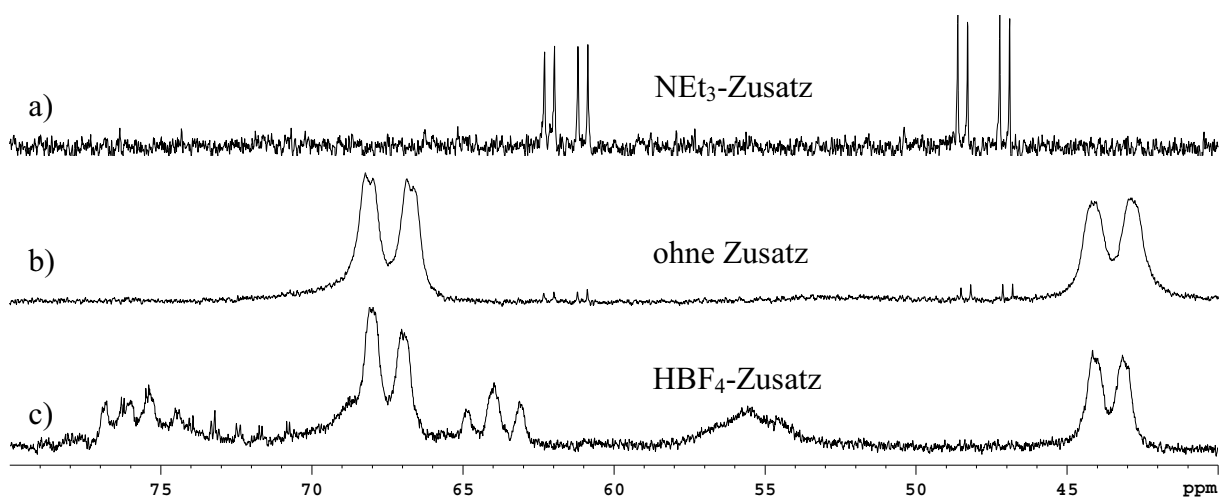


Abbildung 82: <sup>31</sup>P-NMR-Spektren von [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> und  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat (1:5) in Abhängigkeit vom pH-Wert. a) Zusatz von NEt<sub>3</sub> äquivalent zum Substrat, b) ohne Zusatz, c) Zusatz von HBF<sub>4</sub> äquivalent zum Substrat.

Setzt man hingegen Säure (äquimolar zum Substrat) hinzu, so bleiben die Major-Signale aus Abbildung 82b teilweise erhalten, daneben sind weitere Komplexe nachweisbar. Die durch Basenzusatz erzeugte Spezies kann hingegen nicht mehr detektiert werden.

Es gelang die Isolierung eines Einkristalls aus der zu Abbildung 82a zugehörigen Lösung sowie dessen Charakterisierung durch Röntgenkristallstrukturanalyse (Abbildung 83).

Neben der C-C-Doppelbindung ist nun interessanterweise der  $\beta$ -Amid-Stickstoff am Rhodium koordiniert<sup>[197]</sup>, im Gegensatz zur in Abbildung 81 gezeigten Struktur, wo der  $\beta$ -Keto-Sauerstoff am Rhodium koordiniert. Weiterhin ist das Substrat in Abbildung 83 am Amidstickstoff teilweise deprotoniert und das  $\text{BF}_4^-$ -Anion nicht mehr nachweisbar. Die Koordination einer Methoxygruppe des Liganden wird nicht beobachtet ( $\text{Rh-O} = 3,59 \text{ \AA}$  bzw.  $3,67 \text{ \AA}$ )<sup>[108]</sup>. Somit kann erstmals durch Veränderung des pH-Wertes eine Änderung des Koordinationsmodus bei Rhodium-Katalysator-Substrat-Komplexen durch die jeweiligen Röntgenkristallstrukturanalysen belegt werden. Dies ist für die Rhodiumkomplex-katalysierte enantioselektive Hydrierung prochiraler Olefine das erste Beispiel überhaupt, in dem für dasselbe Substrat *zwei* verschiedene offensichtlich gleichzeitig in Lösung befindliche Katalysator-Substrat-Komplexe röntgenkristallographisch charakterisiert werden konnten!

Die oxidative Addition von Wasserstoff führt beim Komplex aus Abbildung 83 formal zum (*S*)-Enantiomer. Wenn man beachtet, dass die DIPAMP-Chiralität bei Abbildung 81 umgekehrt ist im Vergleich zu Abbildung 83 käme man also bei gleicher Ligandenchiralität auch zum gleichen formalen Hydrierprodukt. Somit sollte auch aus dem in Abbildung 83 gezeigten Komplex das Unterschussenantiomer in der asymmetrischen Hydrierung resultieren, was wiederum für die Gültigkeit des Major-Minor-Konzeptes spricht, sofern der isolierte Komplex identisch mit dem Major-Intermediat der Hydrierung ist. Da im entsprechenden  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum nur ein Signalsatz nachgewiesen werden kann, erscheint dies sehr wahrscheinlich.

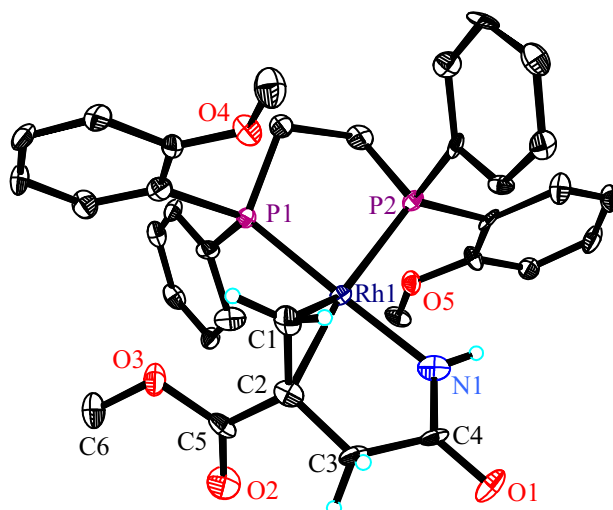


Abbildung 83: Röntgenkristallstrukturanalyse von  $[\text{Rh}(\text{R,R})\text{-DIPAMP})(\alpha\text{-Methyl-}\beta\text{-amidoitaconat})$ . Die Elipsoide entsprechen 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Die Mehrzahl der Wasserstoffatome wurde aus Übersichtsgründen nicht mit abgebildet. Ausgewählte Abstände und Winkel finden sich im Anhang, Kapitel 8.6.2..

### Zusammenfassung

Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren der Rh-DIPAMP-Substratkomplexe mit dem  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat sind abhängig von der Substratkonzentration. Es wurde jedoch keine Zeitabhängigkeit der Spektren wie bei anderen Itaconaten festgestellt. Erstmals gelang die Isolierung von zwei verschiedenen in Lösung vorkommenden Katalysator-Substrat-Komplexen durch Variation des pH-Wertes. Ohne Zusatz von Säure oder Base konnte ein kationischer Rh(I)-Katalysator-Substrat-Komplex isoliert werden, bei dem das Substrat über die C-C-Doppelbindung sowie über den  $\beta$ -Carbonyl-Sauerstoff am Rhodium koordiniert ist. Durch Deprotonierung des Substrates mittels  $\text{NEt}_3$  kommt man hingegen zu einem Rh(I)-Neutralkomplex, bei dem an Stelle des Sauerstoffes der Amidstickstoff koordiniert. Somit konnten erstmals für ein Katalysator-Substrat-System zwei Intermediate der asymmetrischen Hydrierung mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert werden. Da beide Röntgenkristallstrukturen durch die Addition von Wasserstoff am koordinierten Substrat zum Unterschussenantiomer in der Hydrierung führen, sollte das Major-Minor-Prinzip gelten, sofern jeweils das Major-Diastereomer auskristallisiert wurde. Dies erscheint auf Grund der im  $^{31}\text{P}$ -NMR nicht nachweisbaren Signale des Minor-Diastereomers sehr wahrscheinlich.

### **5.6. Substratkomplexe des $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ mit $\beta$ -Amidoitaconat**

#### Hydrierung von $\beta$ -Amidoitaconat mit $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$

Bei der vollständigen Hydrierung des Substrates  $\beta$ -Amidoitaconat in Methanol unter Standardbedingungen <sup>[102]</sup> mit etwa 3,5 mL Wasserstoffaufnahme pro Minute wurde das entsprechende Produkt mit einer Enantioselektivität von 90% (*S*) erhalten. Der lineare Kurvenverlauf spricht für den Verlauf der Reaktion im Sättigungsbereich der *Michaelis-Menten*-Kinetik und deutet auf die Bildung stabiler Katalysator-Substrat-Komplexe hin.

#### NMR-spektroskopische Untersuchung der Bildung von Rh-DIPAMP- $\beta$ -Amidoitaconat-Komplexen

Es wurde in Analogie zu den bisher beschriebenen Untersuchungen zunächst die Abhängigkeit der zeitnah <sup>[107]</sup> gemessenen Phosphor-NMR-Spektren der Rh-DIPAMP-Substratkomplexe des  $\beta$ -Amidoitaconats vom Katalysator-Substrat-Verhältnis untersucht, Abbildung 84 <sup>[105]</sup>.

Beim Verhältnis 1:1 beobachtet man in der homogenen Lösung zu etwa 80% einen Komplex mit stark verbreiterten Signalen (rot), die an die Major-Signale des Itaconsäuredimethylesters erinnern. Der Solvenskomplex ist mit unter 1% nur in Spuren detektierbar, was in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen kinetischen Befunden auf die hohe Stabilität der gebildeten Komplexe hinweist. Es sind einige weitere Signale angedeutet, die bei Erhöhung der Substratkonzentration (siehe 1:5 und 1:50) immer größeren Anteil haben. Beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:50 <sup>[198]</sup> sieht man im Wesentlichen zwei Katalysator-Substrat-Komplexe (violett, orange) im Verhältnis 3:2, wobei jedoch unter den Signalen bei 66 ppm sowie 56 ppm jeweils sehr stark verbreiterte Signale (blau) verborgen scheinen. Bei Substratkonzentrationen größer 1:1 kommt es zur Entfärbung der Lösungen.

Der orangerote Niederschlag, der bei einem Verhältnis von 1:1 ausfiel, eignete sich leider nicht zur Charakterisierung mittels Röntgenkristallstrukturanalyse.

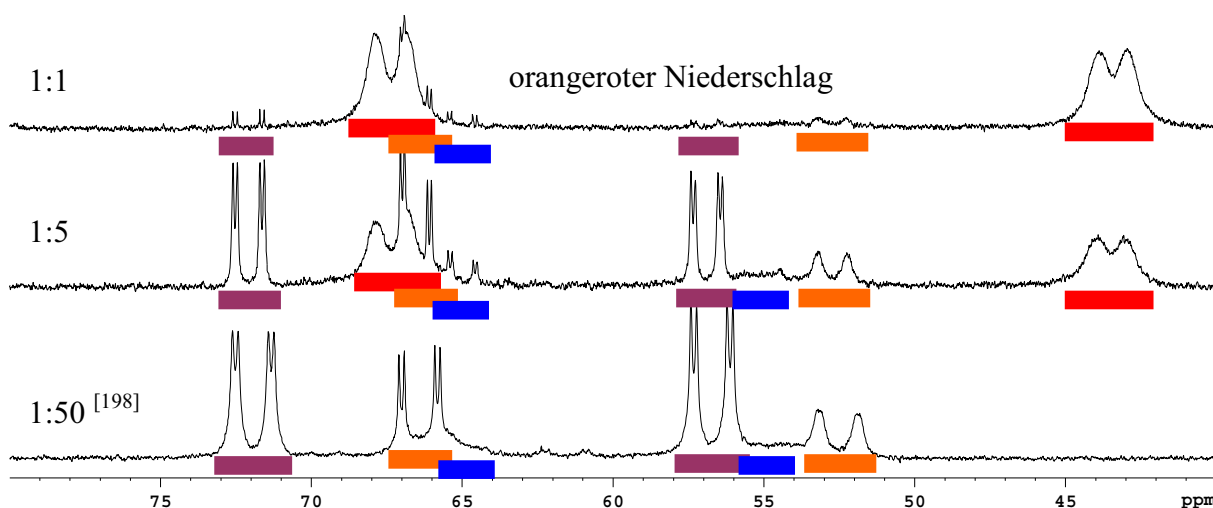


Abbildung 84:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Amidoitaconat in Abhängigkeit vom Katalysator-Substrat-Verhältnis.

Die zeitabhängigen  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Amidoitaconat (1:5) sind in Abbildung 85 gezeigt.

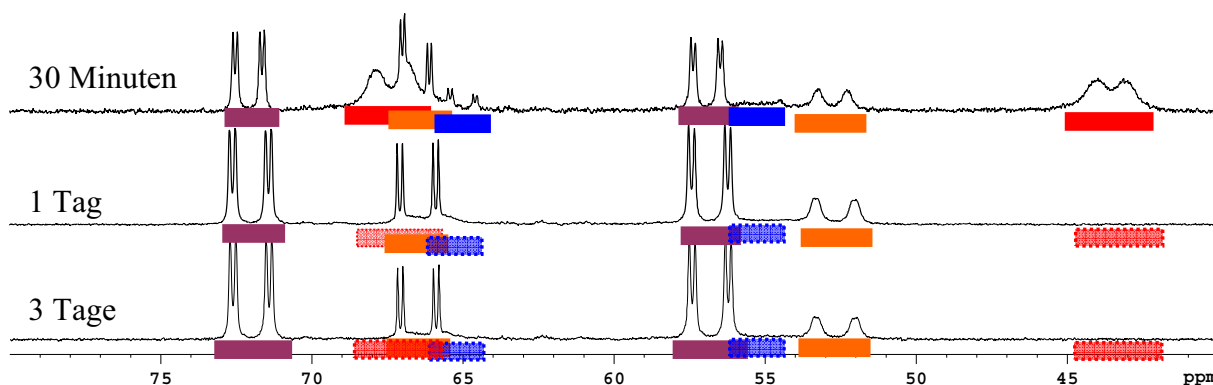


Abbildung 85:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Amidoitaconat (1:5) in Abhängigkeit von der Zeit.

Nach 30 Minuten ist bereits der überwiegende Anteil des primär gebildeten Major-Substrat-Komplexes in die zwei sekundären Spezies überführt worden. Die Lösung ist hellorange gefärbt. Nach einem Tag ist die beschriebene Umwandlung offenbar abgeschlossen. Wie das nach drei Tagen aufgenommene NMR-Spektrum zeigt, finden anschließend keine nennenswerten Veränderungen mehr statt. Entsprechend beobachtet man eine blassgelbe Färbung der Lösung, wie bereits bei den analogen Untersuchungen für Itaconsäurederivate mit  $\text{COOH}$ -Funktion beschrieben.

#### Tieftemperatur-NMR-Untersuchung der Katalysator-Substrat-Komplexe

Die Ergebnisse der Tieftemperaturuntersuchungen einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Amidoitaconat (1:5) sind in Abbildung 86 zu sehen. Beim Herunterkühlen der Lösung beobachtet man zunächst die Verbreiterung und eine leichte Verschiebung aller Signale. Bei  $-60^\circ\text{C}$  sowie  $-80^\circ\text{C}$  werden die Signale mit Ausnahme des linken Major-Signals wieder schärfer. Nun sieht man auch die bei Raumtemperatur sehr breiten Signale



bei 56 und 66 ppm deutlich schärfer. Außerdem wird bei  $-60^{\circ}\text{C}$  und  $-80^{\circ}\text{C}$  die Aufspaltung des rechten Major-Signals beobachtet.

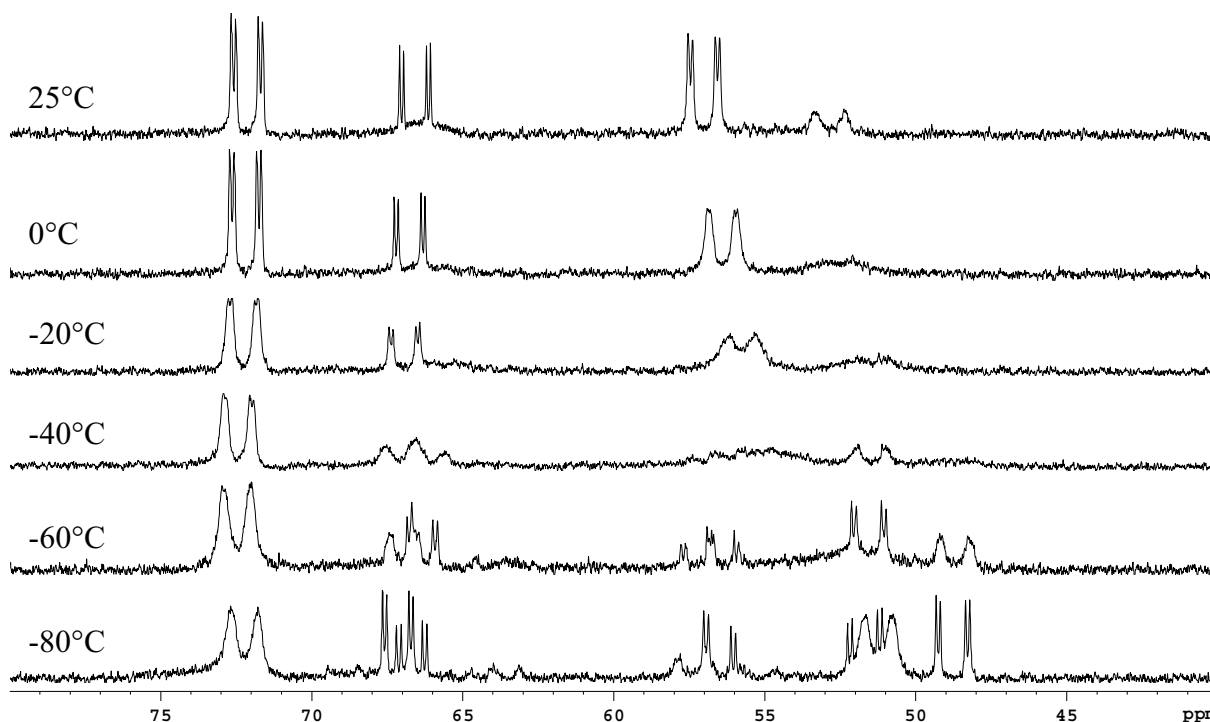


Abbildung 86:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren bei unterschiedlichen Temperaturen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})-(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Amidoitaconat (1:5).

### Zur Struktur der gebildeten Katalysator-Substrat-Komplexe

Leider gelang bisher weder durch Übersichten mit Ether, noch durch basische Zusätze die Isolierung von Einkristallen eines der Katalysator-Substrat-Komplexe zur Charakterisierung mittels Röntgenkristallstrukturanalyse. Jedoch kann aus der Entfärbung der Komplexlösungen über die Zeit und die mit dem beobachteten Prozess verbundene Umwandlung von Komplexen mit hoher P-P-Kopplungskonstante von 40 Hz (siehe Tabelle 16 im Anhang) in Komplexe mit sehr kleinen P-P-Kopplungskonstanten um 20 Hz in Analogie zu den bisher untersuchten Katalysator-Substrat-Komplexen geschlossen werden, dass zunächst die Bildung von Rh(I)-Komplexen erfolgt, wie sie beim Itaconsäuredimethylester,  $\alpha$ -Methylitaconat sowie beim  $\beta$ -Amidoitaconat mittels Röntgenkristallstrukturanalyse belegt werden konnten. Über die Zeit erfolgt vermutlich die Ausbildung von Rh(III)-Substratkomplexen in Analogie zu dem Komplex der Itaconsäure mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator.

### Einfluss von sauren und basischen Zusätzen auf die Katalysator-Substrat-Komplexe

Auch für das Substrat  $\beta$ -Methylitaconat wurde der Einfluss von sauren sowie basischen Zusätzen auf die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren untersucht (Abbildung 87).

Der Zusatz von Triethylamin zu einer Lösung des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes mit  $\beta$ -Methylitaconat im Verhältnis 1:5 führt zur Ausbildung des Rh-DIPAMP-Dreikernkomplexes



$[\text{Rh}_3(\text{DIPAMP})_3(\mu_3\text{-OMe})_2]\text{BF}_4$  (8%, eingekreist) <sup>[99]</sup> sowie der Änderung der chemischen Verschiebung eines der Signalsätze der sekundär gebildeten Katalysator-Substrat-Komplex in Richtung Hochfeld (vgl. Abbildung 87a und b). Weiterhin tauchen bisher unbekannte Signale auf.

Der Zusatz von Säure (äquimolar zum Substrat, Abbildung 87c) führt zur Änderung der chemischen Verschiebung des Minor-Signalsatzes der sekundär gebildeten Spezies in Richtung Tieffeld. Dieser Effekt wurde analog auch bei der Itaconsäure beobachtet, dort jedoch für beide vermuteten Diastereomere.

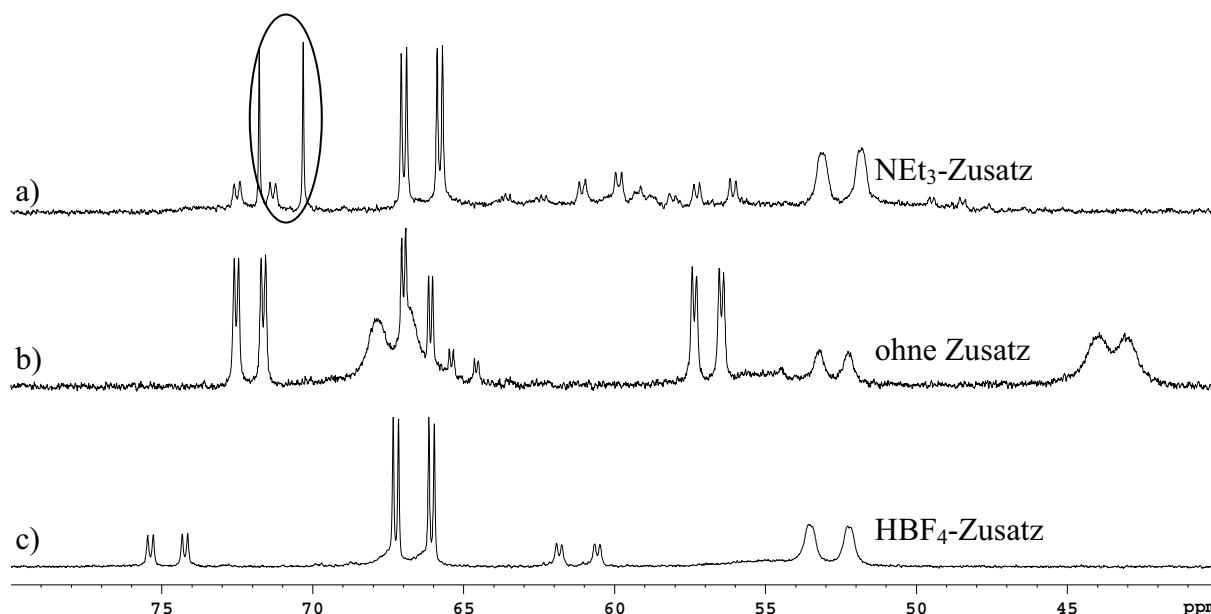


Abbildung 87:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren einer methanolischen Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{-(MeOH)}_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Amidoitaconat im Verhältnis 1:5 in Abhängigkeit vom pH-Wert. a) Zusatz von  $\text{NEt}_3$  (äquimolar zum Substrat), b) ohne Zusatz, c) Zusatz von  $\text{HBF}_4$  (äquimolar zum Substrat). Eingekreist:  $[\text{Rh}_3(\text{DIPAMP})_3(\mu_3\text{-OMe})_2]\text{BF}_4$ .

### Zusammenfassung

Die Hydrierung des  $\beta$ -Amidoitaconates mit  $[\text{Rh}((S,S)\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  verläuft unter Standardbedingungen offenbar im Sättigungsbereich der Michaelis-Menten-Kinetik mit recht hoher Reaktionsgeschwindigkeit unter Erhalt einer Enantioselektivität von 91% (*S*). Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren sind in Analogie zur Itaconsäure sowohl stark konzentrations- als auch zeitabhängig. Das Entfärben der Lösung bei höherer Substratkonzentration und die niedrigen Kopplungskonstanten im  $^{31}\text{P}$ -NMR deuten auf die Ausbildung eines Komplexes hin, der strukturell analog zum oben beschriebenen Rh(III)-Substratkomplex der Itaconsäure ist. Leider konnte keiner der Katalysator-Substrat-Komplexe des  $\beta$ -Amidoitaconates in Form von Einkristallen isoliert und mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisiert werden. Die  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren zeigen eine deutliche Temperaturabhängigkeit. Ähnlich wie bei der Itaconsäure wird einer der sekundär gebildeten Signalsätze durch Basenzusatz in Richtung Hochfeld und durch Säurezusatz in Richtung Tieffeld verschoben.

## 6. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollten Beiträge zum mechanistischen Verständnis der enantioselektiven Hydrierung von  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten, Enamiden und im Speziellen Itaconsäurederivaten mit dem Rh-DIPAMP-System geliefert werden.

Mit Hilfe von Simulationen der enantioselektiven Hydrierung von prochiralen Olefinen mit kationischen Rh-Bisphosphankomplexen ist der Befund von *Heller* untermauert worden, dass für ein Katalysator-Substrat-System in Abhängigkeit vom Wasserstoffpartialdruck sowohl das Major/Minor- als auch das Schlüssel/Schloss-Prinzip gelten können. Die Steigerung der Enantioselektion mit steigendem Wasserstoffpartialdruck, die experimentell bekannt ist und für die es in der Literatur bisher keine Erklärung gibt, lässt sich nach den Ergebnissen der Simulationen sowohl mit dem Schlüssel/Schloss- als auch mit dem Major/Minor-Konzept plausibel erklären, weshalb aus der Druckabhängigkeit der Enantioselektivität allein also nicht automatisch auf das zugrunde liegende Modell geschlossen werden kann.

Es ist erstmals die Isolierung von jeweils einem Intermediat der enantioselektiven Hydrierung der in der Literatur intensiv studierten Systeme (Z)-(N)-Acetyl- sowie (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator und deren Charakterisierung mit Hilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse gelungen. Während für das letztgenannte Substrat durch Anwendung der Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden kann, dass der isolierte Komplex dem Major-Diastereomer zuzuordnen ist (wonach dessen Hydrierung nach dem Major/Minor-Prinzip verläuft), hat die gleiche Methode beim Substratkomplex des (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylesters nicht den erhofften Nachweis erbracht, da dort bereits ab der Temperatur, bei der beide Diastereomere nachweisbar sind, die Äquilibration zwischen diesen erfolgt.

Aus diesem Grund ist die CD-Spektroskopie in KBr sowie in Methanol als Methode zur Zuordnung des isolierten Katalysator-Substrat-Komplexes zu Major- bzw. Minor-Diastereomer getestet worden. Durch die Variation der Temperatur und der daraus resultierenden Änderung des Major-Minor-Verhältnisses können erstmals für ausgewählte Wellenlängen die jeweiligen CD-Beiträge der reinen Diastereomere von Rhodium-Katalysator-Substrat-Komplexen ermittelt werden, die unterschiedliche Vorzeichen besitzen. Der Vergleich mit dem Festkörper-CD-Spektrum liefert Hinweise darauf, dass der isolierte Komplex dem Major-Diastereomer zuzuordnen ist. So ist in Ergänzung zu den kinetischen Arbeiten von *Landis* und *Halpern* die Gültigkeit des Major/Minor-Konzeptes zusätzlich belegt worden. Gleichzeitig ist jedoch demonstriert worden, dass die CD-Spektroskopie nur bei Kenntnis der Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtslage der Umwandlung von Major- und Minor-Diastereomer ineinander zur Klärung dieses Sachverhalts geeignet ist.

Durch Auflösen der jeweils isolierten Major-Diastereomere des  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((\text{Z})-(\text{N})\text{-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  und des Benzoyl-Analogons bei tiefer Temperatur unter Wasserstoffatmosphäre sind die Ergebnisse von *Brown* et al. und der Gruppe um *Halpern* bestätigt worden, dass jeweils der Major-Katalysator-Substrat-Komplex eine um Zehnerpotenzen geringere Reaktivität aufweist als das entsprechende Minor-Diastereomer. In der Konsequenz sollten umgekehrt aus den Major-Diastereomeren keine Hydrido-Alkyl-Komplexe resultieren, was wir für den (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester erstmals experimentell belegen konnten, und was auch für den (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester zu gelten scheint.

Die Hydrierung des 1-Acetylamino-1-phenylethen kann mit Hilfe der Michaelis-Menten-Kinetik beschrieben werden, wobei bereits bei geringer Substratkonzentration der Sättigungsbereich der *Michaelis-Menten*-Kinetik erreicht ist. Dementsprechend können im  $^{31}\text{P}$ -NMR bereits beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:1 hauptsächlich die entsprechenden Substratkomplexe detektiert werden. Mit Hilfe eines Verdrängungsexperimentes mit dem Komplexbildner NBD ist

gezeigt worden, dass die zwei im  $^{31}\text{P}$ -NMR detektierten Katalysator-Substrat-Komplexe Diastereomere sind. Es ist die Isolierung eines Diastereomers des Komplexes  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$  und dessen Charakterisierung mittels Röntgenkristallstrukturanalyse gelungen. Dies ist der erste veröffentlichte Katalysator-Substrat-Komplex mit einem unfunktionalisierten Enamid überhaupt. Die durchgeführten Tieftemperatur-NMR-Experimente geben Hinweise darauf, dass das Major-Diastereomer isoliert worden ist, wonach die Hydrierung des 1-Acetylamino-1-phenylethen nach dem Major/ Minor-Prinzip verlaufen sollte.

Der Hauptteil der Arbeit befasst sich mit mechanistischen Untersuchungen der enantioselektiven Hydrierung verschiedener Itaconsäurederivate mit  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ .

Die Hydrierung von Itaconsäuredimethylester lässt sich mit Hilfe der *Michaelis-Menten*-Kinetik beschreiben. Den Grenzfall einer Reaktion nullter Ordnung erreicht man jedoch erst bei hohen Katalysator-Substrat-Verhältnissen.

Die Hydrierung des strukturell analogen Substrates Itaconsäure ist dagegen überraschenderweise nur bei einem kleinen Katalysator-Substrat-Verhältnis wie 1:50 bzw. hoher Verdünnung effektiv durchführbar. Bereits bei einem Verhältnis von 1:100 wird eine starke Desaktivierung beobachtet, bei deutlich höheren Verhältnissen findet die Hydrierung unter Normaldruck nur mit jeweils geringen Umsätzen statt.

Auch in den  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren unterscheiden sich die untersuchten Substrate (Itaconsäuredimethylester, Itaconsäure,  $\alpha$ -Methylitaconat,  $\beta$ -Methylitaconat,  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat,  $\beta$ -Amidoitaconat) trotz struktureller Verwandtschaft stark. Während mit Itaconsäuredimethylester bei Raumtemperatur unabhängig vom Katalysator-Substrat-Verhältnis und der Zeitspanne zwischen Probenpräparation und Messung neben Solvenskomplex und den arylverbrückten Katalysator-Dimeren bei Raumtemperatur nur ein Katalysator-Substrat-Komplex detektiert werden kann, beobachtet man bei allen anderen Derivaten eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Abhängigkeit der gebildeten Komplexe von der Zeit sowie der Substratmenge in Bezug auf den Katalysator, was die Untersuchungen erheblich aufwendiger macht als die bekannten analogen Studien zu bisher untersuchten Dehydroaminosäurederivaten. Es sind, soweit es möglich war, die P-P- und P-Rh-Kopplungskonstanten sowie die chemischen Verschiebungen der gebildeten Komplexe bestimmt und tabelliert worden.

Für alle Substrate ist die Temperaturabhängigkeit der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren untersucht worden. Durch das Senken der Temperatur werden die bei einigen Substraten sehr breiten Signale schärfer, so dass weitere Kopplungen bestimmt werden konnten. Man beobachtet in Abhängigkeit vom Substrat auch eine gewisse Temperaturabhängigkeit der Lage einiger Signale sowie das Aufspalten im Bereich von etwa  $-60^\circ\text{C}$  bis  $-80^\circ\text{C}$ .

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sind Röntgenkristallstrukturanalysen von insgesamt fünf Katalysator-Substrat-Komplexen des Rh-DIPAMP-Katalysators mit unterschiedlichen Itaconaten durchgeführt worden. Bemerkenswert ist, dass in der Literatur bisher keine Rh-Katalysator-Substrat-Komplexe mit Dicarbonsäurederivaten beschrieben sind und die erwähnten Strukturen daher die ersten durch Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Katalysator-Substrat-Komplexe dieser Art überhaupt sind.

Während der isolierte Komplex  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Itaconsäuredimethylester})]\text{BF}_4$  erwartungsgemäß mit der C-C-Doppelbindung sowie mit dem  $\beta$ -Carbonyl-Sauerstoff koordiniert, findet man für den Rh-DIPAMP-Komplex mit der Itaconsäure einen völlig anderen Koordinationsmodus. Das Substrat ist überraschenderweise zweifach deprotoniert worden und über beide Carboxylgruppen sowie über den terminalen Kohlenstoff der ursprünglichen C-C-Doppelbindung koordiniert. Die im unkoordinierten Substrat olefinische  $\text{CH}_2$ -Gruppe liegt nun in Form einer  $\text{CH}_3$ -Gruppe vor. Dieser neutrale Rh(III)-Alkylkomplex ist formal inaktiv in der Hydrierung, da die oxidative Addition von Wasserstoff nicht mehr möglich ist wie bei den sonst üblichen kationischen Rh(I)-Substratkomplexen. Tatsächlich wurde unter Normaldruck keinerlei Hydrieraktivität des Komplexes beobachtet. Vom mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierten Rh(III)-

Komplex der Itaconsäure mit dem Rh-DIPAMP-Katalysator sind außerdem die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten ermittelt und zugeordnet worden.

Der charakterisierte Katalysator-Substrat-Komplex des Substrates  $\alpha$ -Methylitaconat bildet mit dem Rh-DIPAMP-Solvenskomplex einen Rh(I)-Neutralkomplex aus und liegt damit sozusagen „zwischen“ den oben beschriebenen Komplexen des Itaconsäuredimethylesters und der Itaconsäure. Für das Substrat  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat ist sogar die Isolierung von zwei Komplexen mit unterschiedlichem Koordinationsmodus gelungen, was bisher einmalig für Katalysator-Substrat-Komplexe von Rhodium-Bisphosphanen ist. Aus einer Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})_2(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und dem Substrat ist ein kationischer Rh(I)-Komplex isoliert worden, bei dem neben der C-C-Doppelbindung der  $\beta$ -Carbonylsauerstoff koordiniert. Durch Basenzusatz zu einer analogen Lösung hingegen gelangt man zu einem Rh(I)-Neutralkomplex, bei dem an Stelle der Carbonylgruppe die durch Deprotonierung erzeugte NH-Gruppe am Rhodium koordiniert ist. Die isolierten diastereomerenreinen Einkristalle des Itaconsäuredimethylesters wurden durch Korrelation von Festkörper-NMR-Daten mit den Lösungs-NMR-Daten bei  $-60^\circ\text{C}$  dem Major-Diastereomer zugeordnet. Da diese zum Unterschussenantiomer der Hydrierung führen, ist für dieses Substrat offenbar das Major/Minor-Prinzip gültig. Auch bei der Itaconsäure konnte der mittels Röntgenkristallstrukturanalyse charakterisierte Katalysator-Substrat-Komplex dem Major-Diastereomer zugeordnet werden. Da dieser aber offenbar nicht aktiv in der asymmetrischen Hydrierung ist, kann hieraus nicht auf die Gültigkeit von Schlüssel/Schloss- bzw. Major/Minor-Prinzip geschlossen werden. Beim  $\alpha$ -Methylitaconat gibt es NMR-spektroskopische Hinweise darauf, dass analog zum Itaconsäuredimethylester das Major/Minor-Prinzip gültig ist.

Der Einfluss von sauren und basischen Zusätzen ist für alle untersuchten Itaconate systematisch studiert worden. Bei der Itaconsäure beobachtet man die Änderung der chemischen Verschiebung der  $^{31}\text{P}$ -Signale in Abhängigkeit vom pH-Wert, ohne dass weitere Komplexe gebildet werden. Der Basenzusatz bewirkt das Auskristallisieren des oben beschriebenen Rh(III)-Alkylkomplexes aus methanolischer Lösung. Analog dazu führt der Basenzusatz auch beim  $\alpha$ -Methylitaconat zur Kristallisation des entsprechenden bereits beschriebenen Katalysator-Substrat-Komplexes.

Bei den anderen Substraten beobachtet man grundsätzlich bei Säurezusatz und in einigen Fällen auch bei Basenzusatz die Ausbildung von im Neutralen nicht oder nur zu geringem Anteil gefundenen Spezies. Im Falle des  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconats führt der Basenzusatz, wie oben erwähnt, sogar zu einem anderen Koordinationsmodus.

Es ist also im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelungen, insgesamt acht verschiedene Katalysator-Komplexe mit prochiralen Olefinen (zwei  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivate, ein Enamid, Itaconsäure sowie vier Itaconsäurederivate) als Intermediate der enantioselektiven Hydrierung mittels Röntgenkristallstrukturanalyse sowie NMR-spektroskopischen Untersuchungen zu charakterisieren. Außerhalb unserer Arbeitsgruppe gibt es im Vergleich dazu bisher nur drei veröffentlichte Rhodium-Bisphosphan-Substratkomplexe, die alle Intermediate mit  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten zuzuordnen sind. Die Charakterisierung solcher Intermediate ist Voraussetzung für eine sichere Aussage bezüglich des Mechanismus der jeweiligen Hydrierung. Bei sechs der in der Arbeit untersuchten Systeme wurde als Ergebnis die Gültigkeit des Major/Minor-Prinzips erhalten.

## 7. Anhang

### 7.1. Allgemeine Arbeitstechniken

Generell wurden alle Übergangsmetallkomplexe unter Ausschluss von Sauerstoff und Feuchtigkeit mittels Schlenktechnik <sup>[199]</sup> durchgeführt. Als Inertgas wurde in allen Fällen Argon eingesetzt.

Das Einwiegen der Komplexe erfolgte in der Regel an der Luft, wonach die Proben stets direkt im Anschluss wieder unter Schutzgas gebracht wurden. Die Präparation der Festkörper-NMR-Proben sowie der Presslinge für die CD-Spektroskopie erfolgte ausschließlich in der Glovebox (Argon).

Die Zugabe von Lösungsmitteln oder Lösungen erfolgte bei Mengen kleiner 1 mL mittels gasdichter Hamilton-Spritzen, die vorher dreimal mit Argon sekuriert wurden, unter Argon-Gegenstrom. Lösungsmittelmengen ab 1 mL wurden i.d.R. über Stockbüretten zugegeben.

Die Entfernung von Sauerstoff und die vollständige Trocknung der vorgetrockneten aprotischen Lösungsmittel erfolgte unter Argon durch eine Ketylösung (Benzophenon/Na). Zur Verwendung der entsprechenden Lösungsmittel erfolgte die Destillation unter Argon. Die Trocknung von Methanol erfolgte, ebenfalls ausgehend von vorgetrocknetem Methanol, über Magnesiumspänen, wonach das Lösungsmittel vor Gebrauch wiederum unter Argon abdestilliert wurde.

Deutiertes Methanol wurde im Argongegenstrom in ein Schlenkgefäß überführt und mittels NaBH<sub>4</sub> getrocknet. Die Trocknung des deuterierten Dichlormethans erfolgte durch Phosphor-pentoxid.

Zur Entfernung von Sauerstoff aus deuterierten Lösungsmitteln wurde die entsprechende Lösung dreimal jeweils mit flüssigem Stickstoff ausgefroren, mit Argon sekuriert, aufgetaut und unter Rühren ein Gleichgewicht zwischen Argon-Gasphase und Lösung hergestellt.

### 7.2. Durchführung der Hydrierversuche

Sämtliche Hydrierungen unter Normaldruck (Luftdruck als Referenz) wurden anaerob in einem thermostatierten Reaktionsgefäß durchgeführt. Dabei wurde über eine Messung mit spezieller Apparatur der Wasserstoffverbrauch über die Zeit unter isobaren Bedingungen ermittelt <sup>[54a]</sup>. Für Reaktionen mit Wasserstoffverbräuchen über 100 mL wurde die in Abbildung 88 gezeigten Apparatur verwendet.

Im Gegensatz zu der in <sup>[54a]</sup> beschriebenen Apparatur arbeitet diese mit einem Doppelkolbensystem. Während der Hydrierung ist immer nur jeweils ein Kolben mit dem Reaktionsgefäß verbunden. Ist der Wasserstoff aus einem Kolben verbraucht, so erfolgt mittels Magnetventilsteuerung die Umschaltung auf den anderen Kolben. Anschließend wird der entleerte Kolben wieder automatisch unter isobarem Zurückfahren des Kolbens mit Wasserstoff befüllt.

Zur Bestimmung des Umsatzes und der Enantioselektivität wurden alle Proben mittels GC oder HPLC analysiert. Details zu den Methoden finden sich unten.

Die Versuche unter erhöhtem Druck <sup>[200]</sup> wurden isobar in einem Autoklaven der Firma Premex mit einem Volumen von etwa 60 mL durchgeführt. Substrat und Katalysator wurden in einem Schlenkgefäß in 20 mL Methanol gelöst und unter anaeroben Bedingungen in den Autoklaven überführt. Der Referenzdruck wurde über eine Druckregelung der Firma Bronkhorst eingestellt.



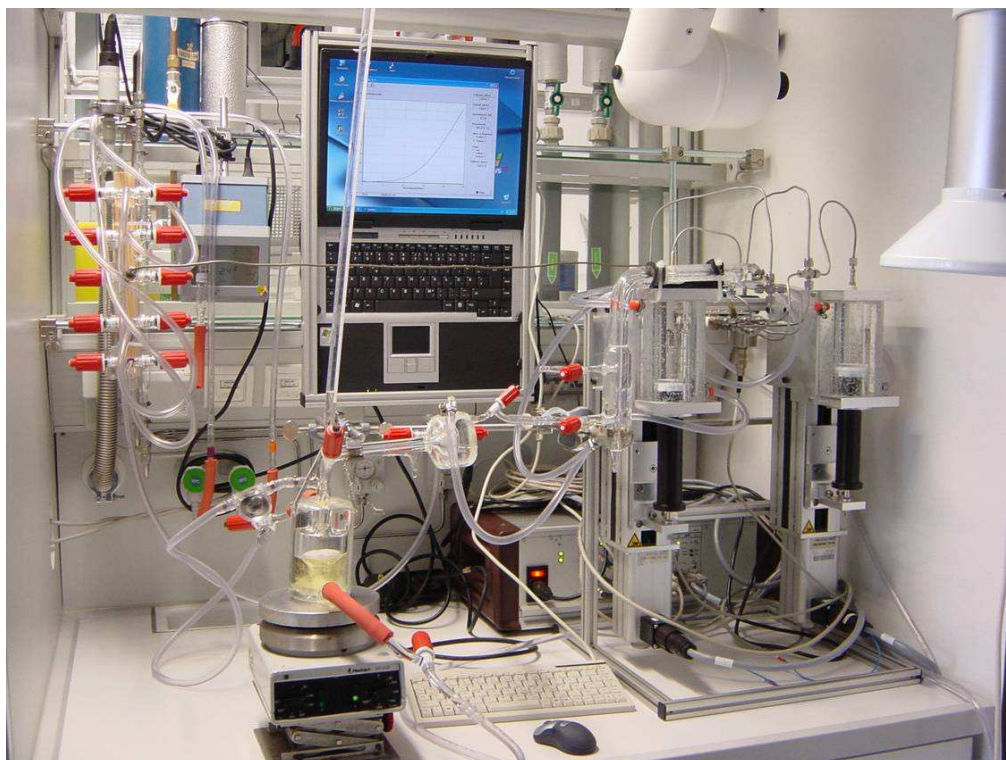


Abbildung 88: Apparatur zur Registrierung von Gasverbräuchen größer 100 mL.

### 7.3. Probenvorbereitung für die NMR-Messungen

Alle NMR-Untersuchungen der Katalysator-Substrat-Komplexe wurden in sekurierbaren Young-NMR-Röhrchen (Durchmesser: 5 mm) der Firma RototecSpintec GmbH durchgeführt. Dazu wurde in der Regel der Katalysator als  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{BF}_4]_2$  (kristallisiert aus  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  in MeOH <sup>[98]</sup>) zusammen mit dem Substrat im gewünschten Verhältnis vorgelegt und unter Argon gebracht. Anschließend erfolgte die Zugabe der Lösungsmittel bzw. Lösungen wie oben beschrieben.

Alternativ dazu wurde in einigen Fällen zunächst der Solvenskomplex durch Abhydrieren des  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{NBD})]\text{BF}_4$  (kommerziell von UMICORE) erzeugt. Nach Austausch des Wasserstoffes gegen Argon, wie oben beschrieben, wurde die so erzeugte Lösung des Solvenskomplexes mittels Hamiltonspritze im Argon-Gegenstrom in das Young-NMR-Röhrchen überführt, in dem das Substrat in benötigter Menge vorgelegt wurde.

Die Katalysatormenge war bei allen NMR-Messungen 0,02 mmol Katalysator (bei den untersuchten  $\alpha$ -Dehydroaminosäurederivaten) bzw. 0,03 mmol Katalysator (bei allen anderen Substraten).

Zur Durchführung der Versuche, in denen isolierte Katalysator-Substrat-Komplexe bei tiefen Temperaturen aufgelöst wurden oder bei Raumtemperatur präparierte Lösungen bei tiefer Temperatur mit Wasserstoff versetzt wurden, kamen Kältemischungen zum Einsatz. Temperaturen von  $-60^\circ\text{C}$  bis  $-78^\circ\text{C}$  wurden durch Ethanol-Trockeneismischungen erreicht. Niedrigere Temperaturen wurden durch eine Kältemischung aus Ethanol und flüssigem Stickstoff erzielt.

Das Auflösen von diastereomeren Einkristallen erfolgte nach der im Folgenden beschriebenen Prozedur: Unter Argon wurde, wie oben beschrieben, 0,7 mL deuteriertes Lösungsmittel im Young-NMR-Röhrchen vorgelegt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei  $-110^\circ\text{C}$  in einer Ethanol-Stickstoff-Kältemischung ausgefroren. Daraufhin wurden die Kristalle möglichst schnell

in das geöffnete Young-Röhrchen überführt, das sofort wieder unter Argon gebracht wurde. Nach dem Sekurieren erfolgte das Erwärmen der Lösung auf die gewünschte Temperatur und das Auflösen der Einkristalle mittels wiederholtem Schütteln bei den entsprechenden Temperaturen.

Dieselbe Methode wurde auch zum Wasserstoffeintrag bei tiefen Temperaturen in die Lösung verwendet.

Zur Kristallisation der Katalysator-Substrat-Komplexe wurden unter Argon 0,005 mmol bis 0,015 mmol  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{BF}_4]_2$  in 1 mL Methanol oder 2-Propanol gelöst und im Argon-gegenstrom mittels Spritze auf 0,05 mmol bzw. 0,1 mmol Substrat gegeben. Die anschließend durch Rühren erhaltene homogene Lösung wurde in flüssigem Stickstoff ausgefroren und mit 5 mL Diethylether bzw. Diisopropylether überschichtet. Entstandene Einkristalle wurden zweimal mit je ca. 6 mL Diethylether gewaschen, getrocknet und anschließend röntgenkristallographisch vermessen.

### 7.4. Probenpräparation für die durchgeführten CD-Messungen

#### Festkörper-CD-Spektroskopie

Es wurden etwa 0,001 mmol Einkristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)-(N)\text{-Acetylaminosäuremethylester})]\text{BF}_4$  eingewogen und in einer Glovebox unter Argon zusammen mit 200 mg wasserfreiem KBr in einer Kugelmühle zermahlen und vermischt. Anschließend wurde das erhaltene Pulver in einer entsprechenden Vorrichtung bei einem Druck von 7 bar fünf Minuten lang gepresst. Der erhaltene orange Pressling war durchscheinend und wurde innerhalb einer Minute in den Probenhalter überführt. Direkt im Anschluss erfolgte die Aufnahme des CD-Spektrums bei Raumtemperatur. Das Resultat wurde geprüft, indem der Pressling um etwa 45° gedreht wurde und wiederum ein CD-Spektrum gemessen wurde, das identische Signale ergab.

#### Lösungs-CD-Spektroskopie

0,004 mmol Einkristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)-(N)\text{-Acetylaminosäuremethylester})]\text{BF}_4$  und 0,002 mmol  $(Z)-(N)\text{-Acetylaminosäuremethylester}$  wurden unter Schutzgas in 10 mL Methanol bzw. Dichlormethan gelöst. Im Argon-gegenstrom erfolgte die Überführung von 2 mL der Lösung in eine entsprechende Küvette. Anschließend wurde im entsprechend temperierten Küvettenhalter<sup>[201]</sup> das CD-Spektrum aufgenommen.

### 7.5. Analysenmethoden

- *Kernmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR)*

Die NMR-Messungen wurden mit einem ARX 300 bzw. 400 von Bruker durchgeführt (Frequenz: 300 bzw. 400 MHz, Magnetfeldstärke: 9,4 T). Zur Kalibrierung der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale wurden die verwendeten Lösungsmittel als interner Standard verwendet. Die Auswertung und graphische Aufbereitung der Messdaten erfolgte mit der Software Bruker Topspin 1.3.



- *Röntgenkristallstrukturanalyse (X-Ray)*

Die Röntgenkristallstrukturanalysen wurden auf einem STOE-IPDS [ $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ] angefertigt. Die Strukturen wurden mit den direkten Methoden gelöst (SHELXS-97)<sup>[202]</sup> und mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate verfeinert (SHELXL-97)<sup>[203]</sup>. XP (Siemens Analytical X-Ray Instruments, Inc.) wurde zur Darstellung der Strukturen genutzt. Als Beobachungskriterium wurde  $I > 2\delta(I)$  verwendet. Nicht-Wasserstoffatome wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. Die Wasserstoffatome wurden meist in die theoretischen Positionen plaziert und mit dem Reitermodell verfeinert<sup>[204]</sup>. In einigen Fällen wurden kritische Wasserstoffatome zusätzlich aus der Elektronendichte bestimmt (z.B. beim [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)]).

- *CD-Spektroskopie*

Sämtliche CD-Spektren wurden mit einem Spektropolarimeter des Typs JASCO J-710 aufgenommen. Der Wellenlängenbereich der Messungen betrug 700 nm bis 350 nm. Die Messungen wurden mit einer Scangeschwindigkeit von 100 nm/min durchgeführt. Die Auswertung erfolgte über die Software „Standard Analysis“ von JASCO.

- *Gaschromatographie (GC)*

Alle GC-Messungen wurden mit dem GC HP6890 II von Hewlett Packard durchgeführt. Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der enantioselektiven Hydrierungen kamen je nach Substrat unterschiedliche chirale Säulen und Methoden zum Einsatz:

(Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester: 25 m Chirasil Val (Temperaturprogramm: 150/30-4-180/20; Fluss: 1,2 mL/min)

1-Acetylamino-1-phenylethen: 50 m Lipodex E (Temperaturprogramm: 100/50-10-180; Fluss: 1,0 mL/min)

Itaconsäuredimethylester, Itaconsäure<sup>[205]</sup>,  $\alpha$ -Methylitaconat<sup>[205]</sup>,  $\alpha$ -Methylitaconat<sup>[205]</sup>,  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat<sup>[206]</sup>,  $\beta$ -Amidoitaconat<sup>[206]</sup>: 25 m Lipodex E (Temperaturprogramm: 70/40-8-200, Fluss: 1,0 mL/min)

Die Detektion der Signale erfolgte jeweils über einen Flammenionisationsdetektor (FID).

- *Hochdruckflüssigchromatographie (HPLC)*

Hier erfolgten sämtliche Messungen an einem HP 1100 (Hewlett Packard). Zur Bestimmung von Umsatz und Enantioselektivität der Hydrierungen von (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester kam die Säule Chiracel OD-H zum Einsatz. Der Eluent war ein Heptan-Ethanol-Gemisch (95:5). Der Fluss betrug 2 mL/min. Die Detektion der Signale erfolgte über UV-Spektroskopie bei Wellenlängen von 210 nm sowie 229 nm.

- *Elementaranalyse*

Elementaranalysen wurden an einem C/H/N/S-Analysator 932 der Firma LECO durchgeführt.

- *Massenspektroskopie*

Die Analyse der hergestellten Substrate erfolgte an einem AMD 402/3 Massenspektrometer der Firma AMD INTECTRA. Die Ionisation erfolgte durch Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV).

- *Pulverdiffraktometrie*

Zur Kristallinitätsbestimmung für die Festkörper-NMR wurden die entsprechenden Pulverdiffraktogramme auf einem STOE-IPDS II angefertigt. Die entsprechenden Proben wurden in abgeschmolzenen Glaskapillaren vermessen.

- *Säulenchromatographie*

Die Trennung einiger Substrate mittels Säulenchromatographie erfolgte über Kieselgel 60 (Partikelgröße 0,063-0,2 mm) der Firma FLUKA.

- *Dünnschichtchromatographie*

Dünnschichtchromatogramme wurden auf Fertigfolien Kieselgel 60 F245 der Firma MERCK mit einer Schichtdicke von 0,25 mm angefertigt. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ).

## 7.6. Darstellung und analytische Daten der Substrate und Komplexe

### 7.6.1. Synthese und analytische Daten der Substrate

#### (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester

Das Substrat wurde in der Arbeitsgruppe vor Beginn der Dissertation hergestellt und stand für entsprechende Untersuchungen bereits aufgereinigt und anaerob zur Verfügung. Es wurde dennoch mit verschiedenen Analysenmethoden geprüft.

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 7,59 (m,2H); 7,41 (m,3H); 3,82 (s,3H); 2,11 (s,3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 173,3; 167,2; 135,3; 134,8; 130,9; 130,8; 129,8; 126,7; 53,0; 22,5

EA: ber. C 65,74; H 5,98; N 6,39; gef. C 65,76; H 5,91; N 6,23

MS, m/z (%): 219 (11); 177 (100)

#### (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester

Auch dieses Substrat stand im Labor bereits aufgereinigt und anaerob zur Verfügung und wurde daher nur mit verschiedenen Analysenmethoden charakterisiert.

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 7,95 (dd,2H); 7,66-7,58 (m,3H); 7,53 (m,2H); 7,38 (m,3H); 3,84 (s,3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 167,3; 136,5; 134,9; 134,8; 133,4; 131,0; 130,9; 129,8; 128,8; 126,9; 53,1

EA: ber. C 72,58; H 5,37; N 4,98; gef. C 72,82; H 5,31; N 4,70

MS, m/z (%): 281 (11); 105 (100)

#### 1-Acetylamino-1-phenylethen

Das Substrat wurde über zwei Stufen synthetisiert. Zunächst erfolgte, ausgehend von Acetophenon, die Darstellung des entsprechenden Oxims nach <sup>[207]</sup>, das daraufhin entsprechend <sup>[208]</sup> acetyliert wurde.

11,7 mL (0,1 mol) Acetophenon wurden zusammen mit 14,8 g (213 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 15 mL Pyridin in 150 mL absoluten Ethanol gelöst und fünf Stunden unter Rückfluss gekocht, bis der Umsatz laut Dünnschichtchromatogramm vollständig war. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und Eiswasser zu dem Rohprodukt gegeben, was zur Kristallisation des Oxims führte. Die Kristalle wurden mit Eiswasser gewaschen und im Vakuum vollständig getrocknet. Die so erhaltenen 12 g (0,089 mol, 89% Ausbeute) wurden für die Synthese des Enamids verwendet.

12 g des synthetisierten Oxims und 10 g Eisenpulver wurden in 120 mL Toluol gegeben und auf 70°C erwärmt. Unter starken Rühren erfolgte die schrittweise Zugabe von 25 mL Acetanhydrid sowie 15 mL Essigsäure. Anschließend wurde die Lösung bei 70°C vier Stunden lang gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Eisen über Celite® der Firma Serva abfiltriert, das Filtrat mit zweimolarer NaOH-Lösung (2 mal 150 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erfolgte die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes (EtOAc:Hexan = 1:2). Es wurden 5,7 g (0,036 mol, 40% Ausbeute) blassgelbe Kristalle des 1-Acetylamino-1-phenylethens erhalten. Diese wurden zur endgültigen Aufreinigung in 30 mL Ethylacetat gelöst und durch Überschichten mit 150 mL Hexan als farblose Kristalle ausgefällt.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 7,43-7,40 (2H,m); 7,39-7,30 (3H,m); 5,55 (1H,d); 5,15 (1H,d); 2,09 (3H,s)

<sup>13</sup>C-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 173,3; 169,4; 136,1; 129,1; 52,4; 38,3

EA: ber. C 74,51; H 6,88; N 8,69; gef. C 73,49; H 6,65; N 8,38

MS, m/z (%): 161 (49); 104 (100)

#### Itaconsäuredimethylester

Der kommerziell erhaltene Itaconsäuredimethylester (Fluka, Reinheit >97%) wurde vor der Nutzung unter anaeroben Bedingungen destillativ aufgereinigt, wodurch farblose Kristalle erhalten wurden.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 6,26 (d,1H); 5,74 (q,1H); 3,71 (s,3H); 3,64 (s,3H); 3,34 (s,2H)

<sup>13</sup>C-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 173,1; 168,2; 135,5; 129,3; 52,6; 52,5; 50,0; 38,2

EA: ber. C 53,16; H 6,37; gef. C 52,45; H 6,03

MS, m/z (%): 158 (3); 127 (100)

#### Itaconsäure

Auch die Itaconsäure wurde kommerziell erhalten (Fluka, Reinheit >99%). Zur Aufreinigung erfolgte die Umkristallisation aus Methanol unter anaeroben Bedingungen.

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 6,31 (d,1H); 5,78 (q,1H); 3,36 (s,2H)

<sup>13</sup>C-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>): 174,8; 169,6; 136,4; 128,8; 49,9; 38,4

EA: ber. C 46,16; H 4,65; gef. C 46,30; H 4,54

MS, m/z (%): 131 (1); 68 (100)

#### α-Methylitaconat

Die Synthese erfolgte durch selektive Esterspaltung des Itaconsäuredimethylesters nach <sup>[76]</sup>.

15 g Itaconsäuredimethylester, 60 mL 96%ige Ameisensäure und 7,5 mL Methansulfonsäure wurden 25 Minuten lang unter Rückfluss gerührt. Die etwas abgekühlte Lösung wurde auf 150 mL Eiswasser gegossen und dreimal mit je 200 mL Dichlormethan extrahiert. Anschließend wurde die organische Phase getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt destillativ aufgereinigt (T<sub>v</sub>=105°C [0,02 mbar]). Es resultierten 6,5 g (0,045 mol, 48% Ausbeute) α-Methylitaconat als farblose hochviskose Flüssigkeit. Das Produkt wurde vor Beginn der Versuche in ein Schlenkgefäß überführt und durch mehrmaliges Ausfrieren und Sekurieren unter Argon gebracht.

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ ): 6,28 (1H,d); 5,77 (1H,d); 3,75 (3H,s); 3,35 (2H,s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ ): 174,5; 168,3; 135,7; 129,0; 52,5; 38,2

EA: ber. C 50,00; H 5,59; gef. C 50,03; H 5,63

MS, m/z (%): 144 (3); 85 (100)

### $\beta$ -Methylitaconat

Die Synthese erfolgte abgewandelt nach <sup>[209]</sup>.

10 g Itaconsäure wurden in 200 mL Methanol gelöst und anschließend 400 mg *p*-Toluolsulfonsäure hinzugesetzt. Nach Rühren über 24 h wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 100 mL Dichlormethan gelöst. Nach Übersichten mit 100 mL Hexan wurde die Lösung über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und daraufhin die ausgefallene *p*-Toluolsulfonsäure filtriert. Zur Entfernung der verbliebenen Spuren von Itaconsäure wurde das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Essigester:Pentan = 2:1) aufgereinigt. 8,8 g farblose Kristalle des  $\beta$ -Methylitaconat (0,061 mol, 79% Ausbeute) wurden auf diese Weise erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ ): 6,30 (1H,d); 5,77 (1H,d); 3,68 (3H,s); 3,35 (2H,s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ ): 173,3; 169,4; 136,1; 129,1; 52,4; 38,3

EA: ber. C 50,00; H 5,59; gef. C 50,47; H 5,40

MS, m/z (%): 144 (5); 85 (100)

### $\beta$ -Amidoitaconat

Das Substrat wurde entsprechend einer Vorschrift aus <sup>[210]</sup> synthetisiert.

In einem 250 mL-Rundkolben wurden unter Eiskühlung 30 g einer wässrigen Ammoniaklösung (25%) vorgelegt. Unter starkem Rühren erfolgte die Zugabe von insgesamt 20 g (0,19 mmol) Itaconsäureanhydrid in kleinen Portionen. Nach vollendeter Zugabe wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Stunden lang gerührt. Daraufhin erfolgte die vorsichtige Zugabe von 50 mL einer 4 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung unter Eiskühlung und das Rühren über 14 h bei Raumtemperatur. Die über Nacht entstandene Suspension wurde auf 0°C heruntergekühlt, filtriert, der Filterkuchen mit 20 mL einer 0,01 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Lösung gewaschen und im Vakuum getrocknet. Nach Umkristallisation in wasserfreiem Ethanol wurden 11,8 g (0,083 mol, 43% Ausbeute)  $\beta$ -Amidoitaconat als feiner weißer Niederschlag erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ ): 6,32 (1H,d); 5,78 (1H,q); 3,25 (2H,s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $\text{d}_4$ ): 176,0; 169,7; 136,8; 129,1; 58,4; 39,7; 18,4

EA: ber. C 46,51; H 5,46; N 10,85; gef. C 44,50; H 5,36; N 11,17

MS, m/z (%): 68 (100); kein Molpeak

### $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat

Ausgehend vom  $\beta$ -Amidoitaconat erfolgte die Veresterung mit Diazomethan (Herstellung nach <sup>[211]</sup>).

3,6 g (0,028 mmol)  $\beta$ -Amidoitaconat wurden in 60 mL Methanol gelöst und auf -20°C heruntergekühlt. Parallel dazu erfolgte die Darstellung einer Diazomethanlösung (**Vorsicht: Explosionsgefahr! Nur verdünnt herstellen!**) aus 1g (*N*)-Methyl-(*N*)-Nitroso-*p*-toluolsulfonamid in 15 mL Ether, dass unter Eiskühlung sehr langsam zu einer wässrigen KOH-Lösung (1 g in 2 mL) in 8 mL Ethanol getropft wurde. Nach Abschluss erfolgt die Destillation der

etherischen Diazomethanolösung in einer weitgehend schlifffreien Apparatur, deren Schliffverbindungen durch Griffbündhülsen aus Teflon miteinander verbunden waren.

Daraufhin wurde die etherische Diazomethanolösung tropfenweise zur methanolischen Lösung des  $\beta$ -Amidoitaconats hinzugegeben. Man beobachtet die sofortige Entfärbung der zuge-tropften Lösung. Für die vollständigen Veresterung, die man an der bleibenden Gelbfärbung der Lösung erkennt, musste die oben beschriebene Diazomethanherstellung insgesamt viermal durchgeführt werden. Nach Entweichen des überschüssigen Diazomethans wurde die Lösung eingengt und das Zielprodukt als blassgelbes Pulver erhalten. Die Umkristallisation aus Ethanol führte zu 3,2 g  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat (0,022 mol, 80% Ausbeute) in Form nahezu farbloser Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 6,19 (1H,d); 5,66 (1H,q); 3,64 (3H,s); 3,15 (2H,s)

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ): 175,7; 168,4; 136,3; 129,2; 52,5; 39,6

EA: ber. C 50,55; H 6,34; N 9,79; gef. C 50,79; H 6,05; N 9,82

MS,  $m/z$  (%): 143 (1); 100 (100)

### 7.6.2. Isolierung der Katalysator-Substrat-Komplexe sowie wichtige Daten der Röntgenkristallstrukturanalysen

#### [Rh(DIPAMP)((Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester)]BF<sub>4</sub>

0,01 mmol [Rh(DIPAMP)BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub> und 0,1 mmol (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester wurden in 1 mL 2-PrOH gelöst. Die Lösung wurde anschließend ausgefroren und mit 5 mL Diethylether überschichtet. Über Nacht entstanden dunkelrote Einkristalle.

Rh1-O3 = 2,09 Å; Rh-C1 = 2,16 Å; Rh-C2 = 2,16 Å; Rh-P1 = 2,23 Å; Rh-P2 = 2,30 Å; P1-Rh-P2 = 82,7°

#### [Rh(DIPAMP)((Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester)]BF<sub>4</sub>

0,01 mmol [Rh(DIPAMP)BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub> und 0,1 mmol Substrat wurden in 1 mL MeOH gelöst. Die Lösung wurde anschließend ausgefroren und mit 5 mL Diethylether überschichtet. Über Nacht entstanden dunkelrote Einkristalle.

Rh1-O3 = 2,14 Å; Rh-C1 = 2,14 Å; Rh-C2 = 2,15 Å; Rh-P1 = 2,24 Å; Rh-P2 = 2,29 Å; P1-Rh-P2 = 83,2°

#### [Rh(DIPAMP)(1-Acetylamino-1-phenylethen)]BF<sub>4</sub>

0,005 mmol [Rh(DIPAMP)BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub> und 0,05 mmol Substrat wurden in 1 mL MeOH gelöst. Die Lösung wurde anschließend ausgefroren und mit 5 mL Diethylether überschichtet. Über Nacht entstanden orange-rote Einkristalle.

Rh1-O1 = 2,13 Å; Rh-C1 = 2,16 Å; Rh-C2 = 2,20 Å; Rh-P1 = 2,22 Å; Rh-P2 = 2,30 Å; P1-Rh-P2 = 82,3°

[Rh(DIPAMP)(Itaconsäuredimethylester)]BF<sub>4</sub>

0,005 mmol [Rh(DIPAMP)BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub> und 0,05 mmol Itaconsäuredimethylester wurden in 1 mL MeOH gelöst. Die Lösung wurde anschließend ausgefroren und mit 5 mL Diethylether überschichtet. Über Nacht entstanden orange-rote Einkristalle.

Rh1-C1 = 2,18 Å; Rh-C2 = 2,23 Å; Rh-O = 2,15 Å; C1-C2 = 1,40 Å; C4-O = 1,22 Å; Rh-P1 = 2,22 Å; Rh-P2 = 2,28 Å; P1-Rh-P2 = 82,6°

[Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)]BF<sub>4</sub>

0,005 mmol [Rh(DIPAMP)BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub> und 0,05 mmol Itaconsäure wurden in 1 mL MeOH gelöst. Die Lösung wurde anschließend ausgefroren und mit 5 mL Diethylether überschichtet. Bereits nach kurzer Zeit entstanden nahezu farblose Einkristalle.

Rh1-C2 = 2,06 Å; Rh-O1 = 2,10 Å; Rh-O3 = 2,09 Å; Rh-O5 = 2,34 Å; Rh-P1 = 2,23 Å; Rh-P2 = 2,27 Å; C1-C2 = 1,52 Å; P1-Rh-P2 = 85,5°

[Rh(DIPAMP)( $\alpha$ -Methylitaconat)]BF<sub>4</sub>

In einem NMR-Röhrchen wurden 0,015 mmol [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> sowie 0,06 mmol Substrat gelöst. Über Nacht kristallisierten orange-rote Einkristalle aus.

Rh1-C1 = 2,12 Å, Rh-C2 = 2,20 Å, Rh-O1 = 2,04 Å, C1-C2 = 1,40 Å, C4-O1 = 1,22 Å, Rh-P1 = 2,23 Å, Rh-P2 = 2,28 Å, P1-Rh-P2 = 83,3°

[Rh(DIPAMP)( $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat)]BF<sub>4</sub>

0,005 mmol [Rh(DIPAMP)BF<sub>4</sub>]<sub>2</sub> und 0,05 mmol Substrat wurden in 1 mL MeOH gelöst. Die Lösung wurde anschließend ausgefroren und mit 5 mL Diisopropylethylether überschichtet. Über Nacht entstanden orange-rote Kristalle.

Rh1-O1 = 2,11 Å, Rh-C1 = 2,12, Rh-C2 = 2,20, Rh-P1 = 2,29 Å, Rh-P2 = 2,23 Å, P1-Rh-P2 = 83,4°

[Rh(DIPAMP)( $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat)]

In einem NMR-Röhrchen wurden 0,015 mmol [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> sowie 0,15 mmol Substrat gelöst. Nach Zugabe von 0,18 mmol NEt<sub>3</sub> fielen innerhalb einiger Minuten orange Einkristalle aus.

Rh1-N1 = 2,05 Å, Rh-C1 = 2,13 Å, Rh-C2 = 2,21 Å, Rh-P1 = 2,26 Å, Rh-P2 = 2,26 Å, C4-O1 = 1,25 Å, C4-N1 = 1,31 Å, P1-Rh-P2 = 83,1°

Verbindung	[Rh(DIPAMP)((Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester)]BF <sub>4</sub> ·2-PrOH	[Rh(DIPAMP)((Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester)]BF <sub>4</sub> · $\frac{1}{2}$ Et <sub>2</sub> O	[Rh(DIPAMP)(1-Acetylamino-1-Phenylethen)]BF <sub>4</sub>	[Rh(DIPAMP)((Itacon-säuredimethylester)]BF <sub>4</sub>
Summenformel	C <sub>43</sub> H <sub>49</sub> BF <sub>4</sub> NO <sub>6</sub> P <sub>2</sub> RhC <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O	C <sub>45</sub> H <sub>43</sub> BF <sub>4</sub> NO <sub>6</sub> P <sub>2</sub> RhC <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O <sub>0,5</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>39</sub> BF <sub>4</sub> NO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> Rh	C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> BF <sub>4</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> Rh
Molmasse	927,49	947,99	809,36	806,31
Kristallsystem	orthorhombisch	triklin	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P1	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
a [Å]	10,391(2)	11,057(2)	9,280(2)	9,314(2)
b [Å]	15,356(3)	11,515(2)	18,263(4)	22,767(5)
c [Å]	26,626(5)	18,252(4)	10,944(2)	17,246(3)
α [°]	90	82,56(3)	90	90
β [°]	90	76,28(3)	102,89(3)	103,06(6)
γ [°]	90	86,89(3)	90	90
V [Å <sup>3</sup> ]	4248,4(15)	2237,9(8)	1808,1(6)	3562,2(12)
d <sub>c</sub> [Mg/m <sup>3</sup> ]	1,450	1,407	1,487	1,503
Z	4	2	2	4
μ [mm <sup>-1</sup> ]	0,54	0,52	0,62	0,63
F(000)	1912	973	828	1648
Kristallgröße [mm]	0,3 x 0,25 x 0,2	0,6 x 0,3 x 0,2	0,3 x 0,3 x 0,2	0,4 x 0,25 x 0,05
Temperatur [K]	200	200	200	200
Scan-Bereich (2θ) [°]	3,06 - 46,99	3,56 - 50,00	3,82 - 53,72	3,58 - 45,00
hkl-Bereich	-11/11, -17/17, -29/27	-13/13, -13/13, -21/21	-11/11, -23/23, -13/13	-10/10, -24/24, -18/18
gemessene Reflexe	42749	28739	27132	34243
unabhängige Reflexe	6280	15066	7648	9285
beobachtete Reflexe	4672	13644	6398	5960
verfeinerte Parameter	523	1107	494	900
R1 (2σ(I))	0,0449	0,0366	0,0323	0,0430
R1 (alle Daten)	0,0624	0,0400	0,0429	0,0828
wR2 (alle Daten)	0,0929	0,0869	0,0590	0,1000
Güte der Anpassung S	0,874	1,005	0,926	0,566
Max./min Restelektronendichte (e/Å <sup>3</sup> )	1,32/-0,67	0,81/-0,91	0,56/-0,77	0,48/-0,30

Tabelle 8: Kristallographische Daten, Angaben zur Datensammlung und Strukturverfeinerung der Röntgenkristallstrukturen.



Verbindung	[Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)] · 2 MeOH	[Rh(DIPAMP)( $\alpha$ -Methylitaconat)]	[Rh(DIPAMP)( $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat)] Et <sub>2</sub> O	[Rh(DIPAMP)( $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -amidoitaconat)]
Summenformel	C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> Rh·C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> Rh	C <sub>34</sub> H <sub>37</sub> BE <sub>4</sub> NO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> Rh·C <sub>1,25</sub> H <sub>3,5</sub> O <sub>0,5</sub>	C <sub>34</sub> H <sub>36</sub> NO <sub>3</sub> P <sub>2</sub> Rh
Molmasse	754,52	704,47	817,85	703,49
Kristallsystem	orthorhombisch	monoklin	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
a [Å]	11,768(2)	9,573(1)	9,764(2)	9,683(1)
b [Å]	14,861(3)	14,910(2)	31,252(6)	14,771(1)
c [Å]	19,537(4)	11,782(2)	12,276(3)	11,771(1)
$\alpha$ [°]	90	90	90	90
$\beta$ [°]	90	112,51(1)	91,00(3)	111,02(1)
$\gamma$ [°]	90	90	90	90
V [Å <sup>3</sup> ]	3416,6(12)	1553,5(3)	3745,4(13)	1571,6(2)
d <sub>c</sub> [Mg/m <sup>3</sup> ]	1,451	1,506	1,449	1,487
Z	4	2	4	2
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0,64	0,70	0,60	0,69
F(000)	1528	724	1672	724
Kristallgröße [mm]	0,4 x 0,2 x 0,2	0,5 x 0,4 x 0,4	0,6 x 0,5 x 0,3	0,5 x 0,2 x 0,2
Temperatur [K]	200	200	200	200
Scan-Bereich (2 $\theta$ ) [°]	4,04 - 53,00	4,60 - 54,00	4,18 - 50,00	3,7 - 50,00
hkl-Bereich	-14/14, -18/16, -24/24	-12/12, -18/18, -15/14	-11/11, -37/37, -13/14	-11/10, -17/17, 0/13
gemessene Reflexe	25198	22902	42137	5460
unabhängige Reflexe	7071	6772	13192	5460
beobachtete Reflexe	5416	3066	8921	2767
verfeinerte Parameter	445	394	891	388
R1 (2 $\sigma$ (I))	0,0316	0,0596	0,0437	0,0470
R1 (alle Daten)	0,0484	0,1400	0,0701	0,0964
wR2 (alle Daten)	0,0564	0,1441	0,0863	0,0974
Güte der Anpassung S	0,789	0,600	0,811	0,574
Max./min Restelektrendichte (e/Å <sup>3</sup> )	0,45/-0,45	0,71/-0,74	0,56/-0,40	0,76/-0,35

Tabelle 9: Kristallographische Daten, Angaben zur Datensammlung und Strukturverfeinerung der Röntgenkristallstrukturen, Fortsetzung.

Tabelle 10: Vergleichende Kristallographische Daten, Angaben zur Strukturverfeinerung der Röntgenkristallstrukturen von [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)]·2 MeOH.

Verbindung	[Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)]·2 MeOH	[Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)]·2 MeOH	[Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)]·2 CD <sub>3</sub> OD
Summenformel	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> Rh·C <sub>2</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> Rh·C <sub>2</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>33</sub> H <sub>33</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> Rh·C <sub>2</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
Molmasse	754,52	754,52	754,52
Kristallsystem	orthorhombisch	orthorhombisch	orthorhombisch
Raumgruppe	P212121	P212121	P212121
a [Å]	11,768(2)	11,748(3)	11,752(1)
b [Å]	14,861(3)	14,835(3)	14,838(1)
c [Å]	19,537(4)	19,509(4)	19,507(1)
α [°]	90	90	90
β [°]	90	90	90
γ [°]	90	90	90
V[Å <sup>3</sup> ]	3416,6(12)	3400,2(12)	3401,6(3)
R1 (2σ(I))	0,0316	0,0251	0,0248
R1 (alle Daten)	0,0484	0,0344	0,0280

Tabelle 11: Vergleichende Kristallographische Daten, Angaben zur Strukturverfeinerung der Röntgenkristallstrukturen von [Rh(DIPAMP)(α-Methylitaconat)]<sup>[212]</sup>.

Verbindung	[Rh(DIPAMP)(α-Methylitaconat)]	[Rh(DIPAMP)(α-Methylitaconat)]
Summenformel	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> Rh	C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> O <sub>6</sub> P <sub>2</sub> Rh
Molmasse	704,47	704,47
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
a [Å]	9,573(1)	9,603(2)
b [Å]	14,910(2)	14,958(3)
c [Å]	11,782(2)	11,813(2)
α [°]	90	90
β [°]	112,51(1)	112,45(3)
γ [°]	90	90
V[Å <sup>3</sup> ]	1553,5(3)	1568,2(3)
R1 (2σ(I))	0,0316	<sup>[212]</sup>
R1 (alle Daten)	0,0484	<sup>[212]</sup>

## 7.7. Details zu den im Rahmen der Arbeit durchgeführten Berechnungen

### 7.7.1. Angaben zur numerische Lösung des Differenzialgleichungssystems zur zeitabhängigen Ermittlung aller relevanten Konzentrations-Zeit-Daten

Die folgenden Gleichungen beziehen sich auf den in Schema 4 gezeigten Reaktionsmechanismus.

$$\frac{d[E]}{dt} = -(k_{11} + k_{12}) \cdot [E] \cdot [S] + k_{-11} \cdot [ES_1] + k_{-12} \cdot [ES_2] + k_{21} \cdot [ES_1] + k_{22} \cdot [ES_2] \quad (9)$$

$$\frac{d[S]}{dt} = -(k_{11} + k_{12}) \cdot [E] \cdot [S] + k_{-11} \cdot [ES_1] + k_{-12} \cdot [ES_2] \quad (10)$$

$$\frac{d[ES_1]}{dt} = k_{11} \cdot [E] \cdot [S] - k_{-11} \cdot [ES_1] - k_{21} \cdot [ES_1] \quad (11)$$

$$\frac{d[ES_2]}{dt} = k_{12} \cdot [E] \cdot [S] - k_{-12} \cdot [ES_2] - k_{22} \cdot [ES_2] \quad (12)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{21} \cdot [ES_1] \quad (13)$$

$$\frac{d[P^*]}{dt} = k_{22} \cdot [ES_2] \quad (14)$$

### 7.7.2. Zur Bruttostabilitätskonstante der Komplexbildung von [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> mit (Z)-(N)-Acetylaminosäuremethylester

Ausgehend von der nach Gleichung (3) berechneten Bruttostabilitätskonstante kann – wie im Folgenden gezeigt wird – der Anteil des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes [Rh(DIPAMP)(MeOH)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> berechnet werden.

$$\sum_i [Rh]_i = E + ES = E_0 \quad (15)$$

Umstellen von Gleichung (15) nach ES und Einsetzen in Gleichung (3) ergibt

$$K^* = \frac{E_0 - E}{E \cdot S} \quad (16)$$

Mit  $S = S_0 - ES = S_0 - E_0 + E$  (17)

folgt  $K^* = \frac{E_0 - E}{E \cdot (S_0 - E_0 + E)} = \frac{E_0 - E}{E^2 + (S_0 - E_0) \cdot E}$  (18)

Es ergibt sich in mehreren Umstellschritten folgende quadratische Gleichung:

$$E^2 + \frac{K^* \cdot (S_0 - E_0) + 1}{K^*} \cdot E - \frac{E_0}{K^*} = 0 \quad (19)$$

Für die Konzentration des Solvenskomplexes ergibt sich Gleichung (4).

Für den Sonderfall, dass die Substratkonzentration gleich der Katalysatorkonzentration ist, vereinfacht sich Gleichung (4) erheblich und man erhält:

$$E_{1,2} = -\frac{1}{2 \cdot K^*} \pm \sqrt{\left(\frac{1}{2 \cdot K^*}\right)^2 + \frac{E_0}{K^*}} \quad (21)$$

## 7.8. Tabellen und Abbildungen

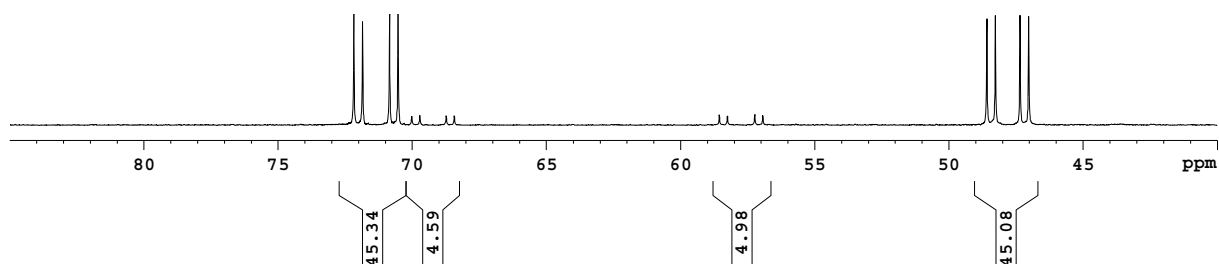


Abbildung 89:  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $(Z)\text{-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester}$  (1:5) nach 4 Tagen.

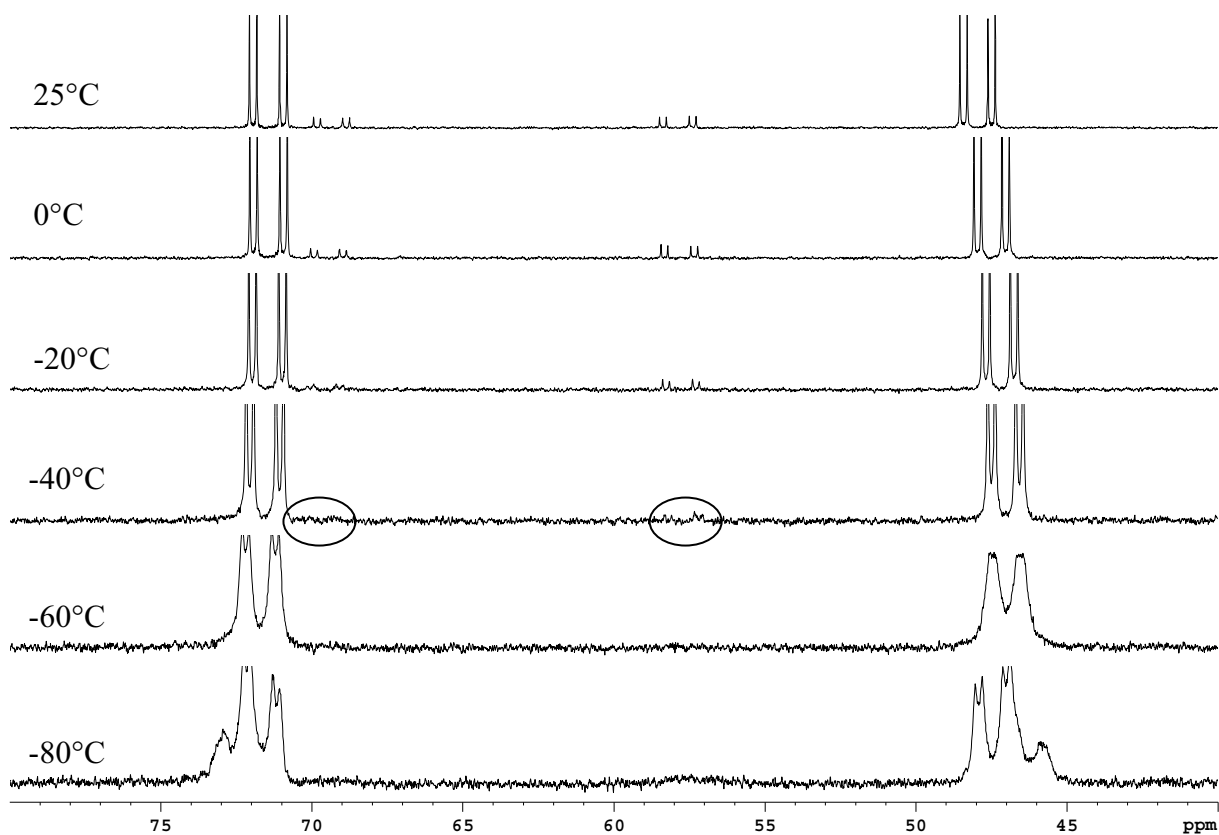


Abbildung 90:  $^{31}\text{P}$ -NMR der äquilibrierten Lösung von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$  bei unterschiedlichen Temperaturen, beginnend bei 25°C.

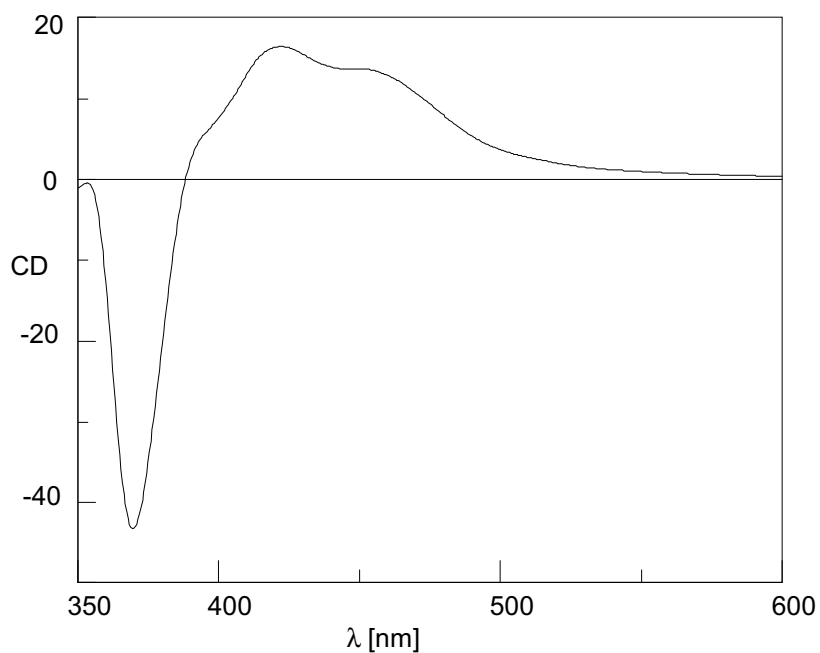


Abbildung 91: CD-Spektrum von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  in Methanol.

Tabelle 12: Zusammenfassung der berechneten Konzentrationen der Diastereomere sowie der gemessenen  $\Delta A$ -Werte

T [°C]	$c_{\text{major}}$ [mol/L]	$c_{\text{minor}}$ [mol/L]	$\Delta A_{350 \text{ nm}}$	$\Delta A_{324 \text{ nm}}$
0	$3,234 \cdot 10^{-4}$	$0,218 \cdot 10^{-4}$	-63,76	-60,72
25	$3,061 \cdot 10^{-4}$	$0,290 \cdot 10^{-4}$	-56,91	-47,85
50	$2,889 \cdot 10^{-4}$	$0,365 \cdot 10^{-4}$	-48,27	-32,13

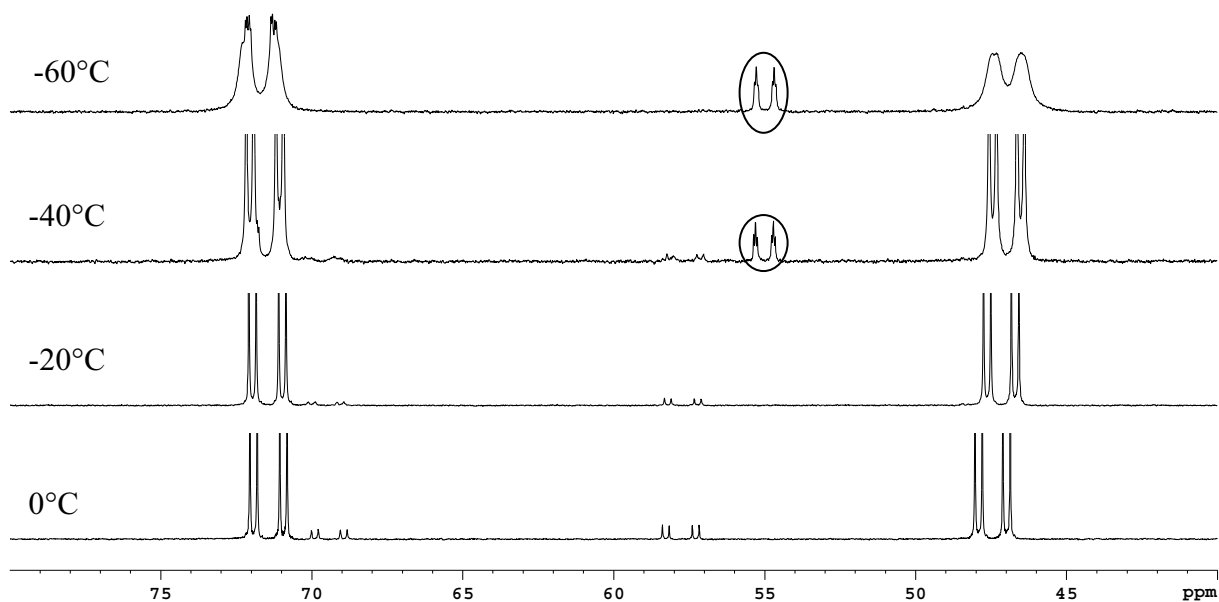


Abbildung 92:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $(Z)$ -( $N$ )-Acetylaminozimtsäuremethylester (1:5) nach Äquilibration unter Wasserstoff bei verschiedenen Temperaturen, beginnend bei  $-60^\circ\text{C}$ . Eingekreist: Hydridsignale.

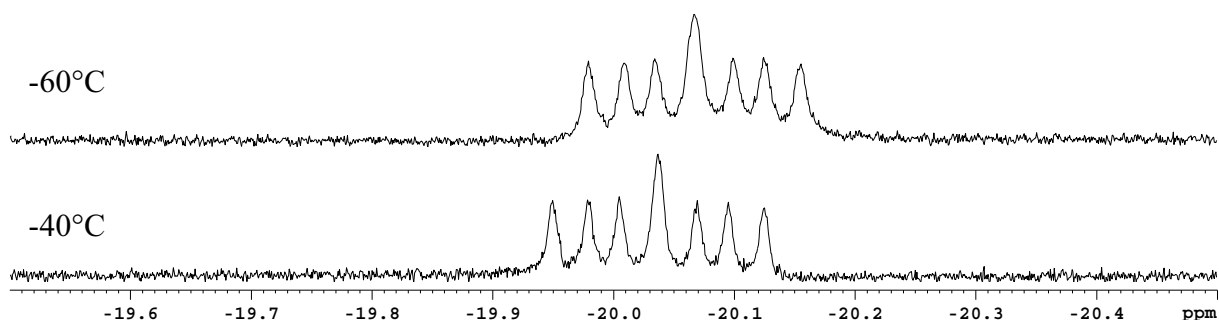


Abbildung 93:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrenausschnitt von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $(Z)$ -( $N$ )-Acetylaminozimtsäuremethylester (1:5) nach Äquilibration unter Wasserstoff in Abhängigkeit von der Temperatur, beginnend bei  $-60^\circ\text{C}$  (Hydridbereich).

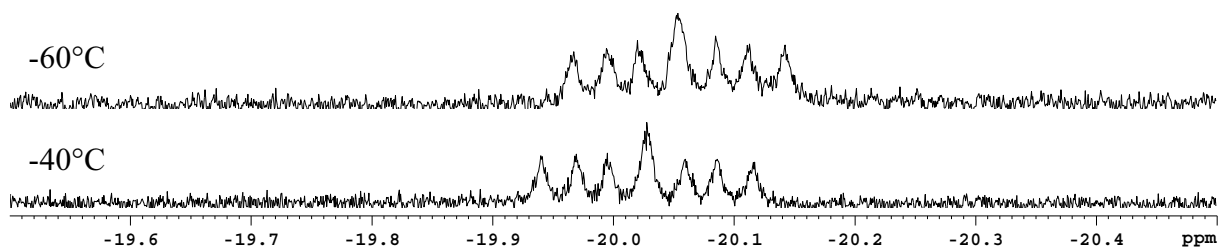


Abbildung 94: Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der bei  $-70^\circ\text{C}$  gelösten Kristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$ , beginnend bei  $-60^\circ\text{C}$ , Hydridbereich.



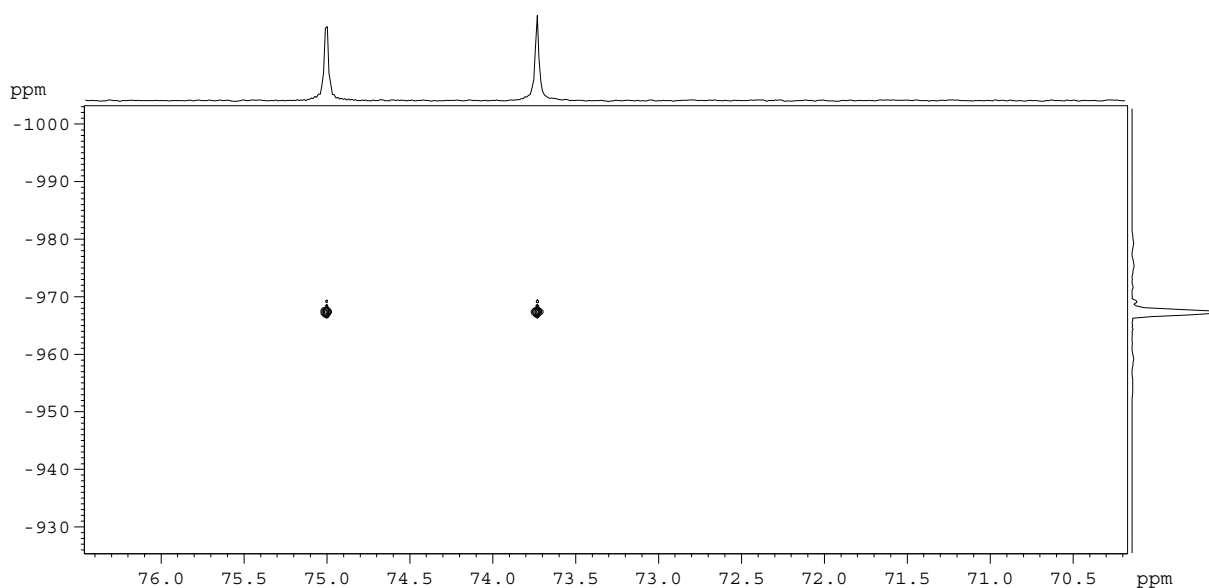


Abbildung 95:  $^{31}\text{P}$ - $^{103}\text{Rh}$ -HMQC-Messung des Rh-DIPAMP- $\eta^6$ -Produktkomplexes der Hydrierung von (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester.

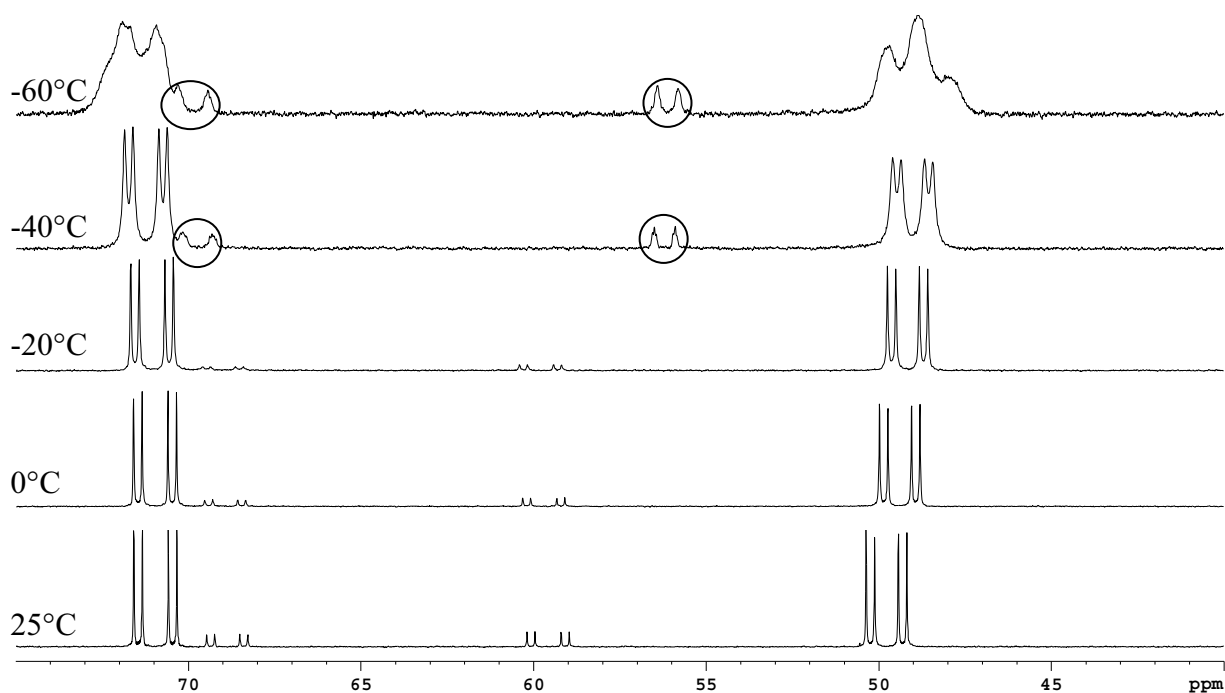


Abbildung 96:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester (1:5) nach Äquilibrierung unter Wasserstoff bei verschiedenen Temperaturen, beginnend bei -60°C. Einkreist: Hydrido-Alkyl-Komplex.

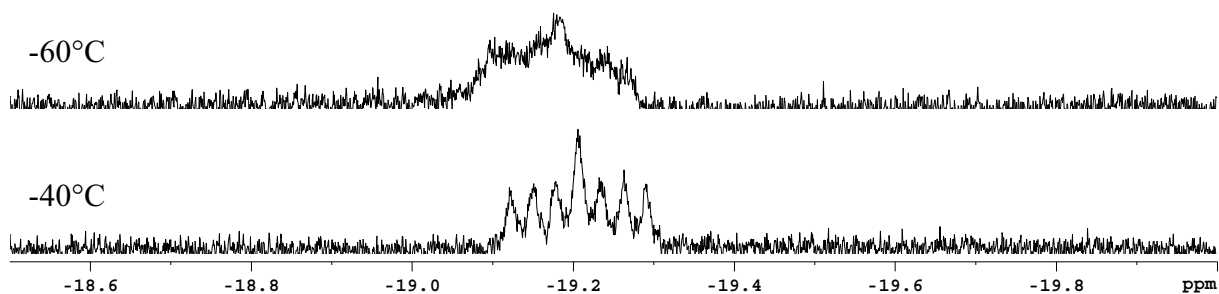


Abbildung 97:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrenausschnitt von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $(Z)$ -(*N*)-Benzoylaminozimtsäuremethylester (1:5) nach Äquilibration unter Wasserstoff, beginnend bei  $-60^\circ\text{C}$  (Hydridbereich).

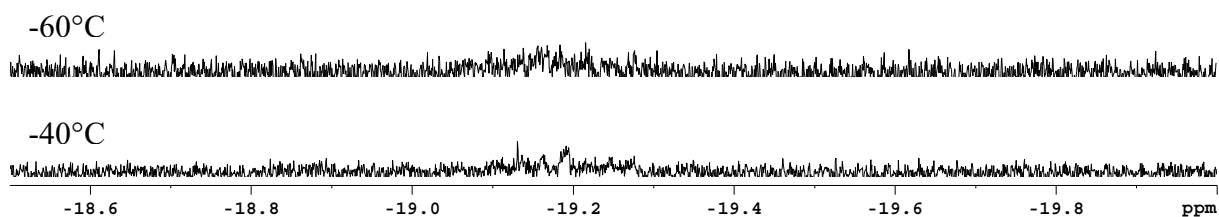


Abbildung 98: Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der bei  $-60^\circ\text{C}$  gelösten Kristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})((Z)\text{-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester})]\text{BF}_4$ , beginnend bei  $-60^\circ\text{C}$ , Hydridbereich.

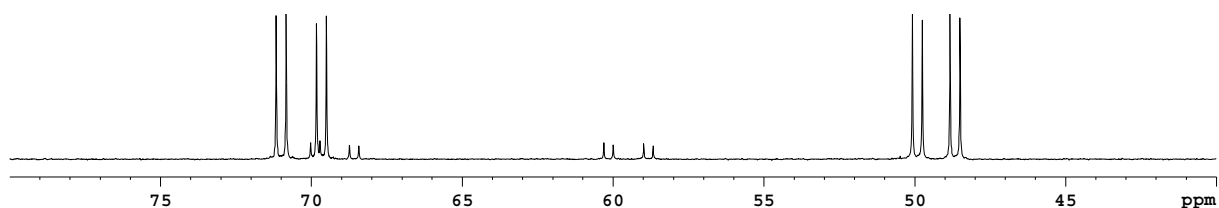


Abbildung 99:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $(Z)$ -(*N*)-Benzoylaminozimtsäure (1:5) in Methanol- $\text{d}_4$ .

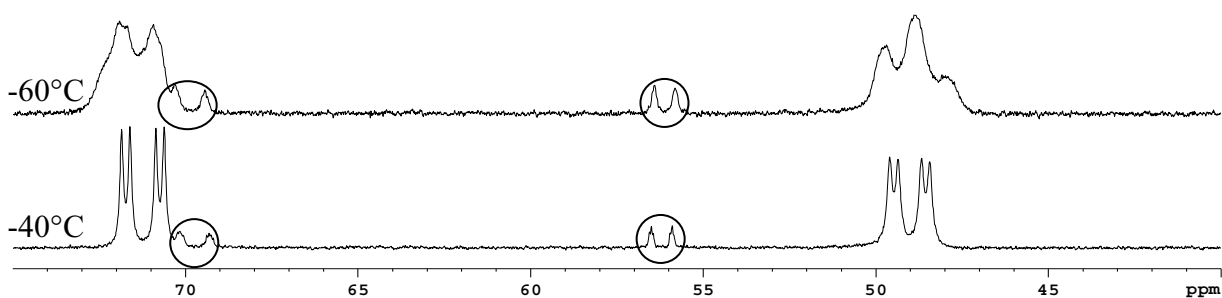


Abbildung 100:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $(Z)$ -(*N*)-Benzoylaminozimtsäuremethylester (1:5) nach Äquilibration unter Wasserstoff bei verschiedenen Temperaturen. Eingekreist: Hydrido-Alkyl-Komplex.

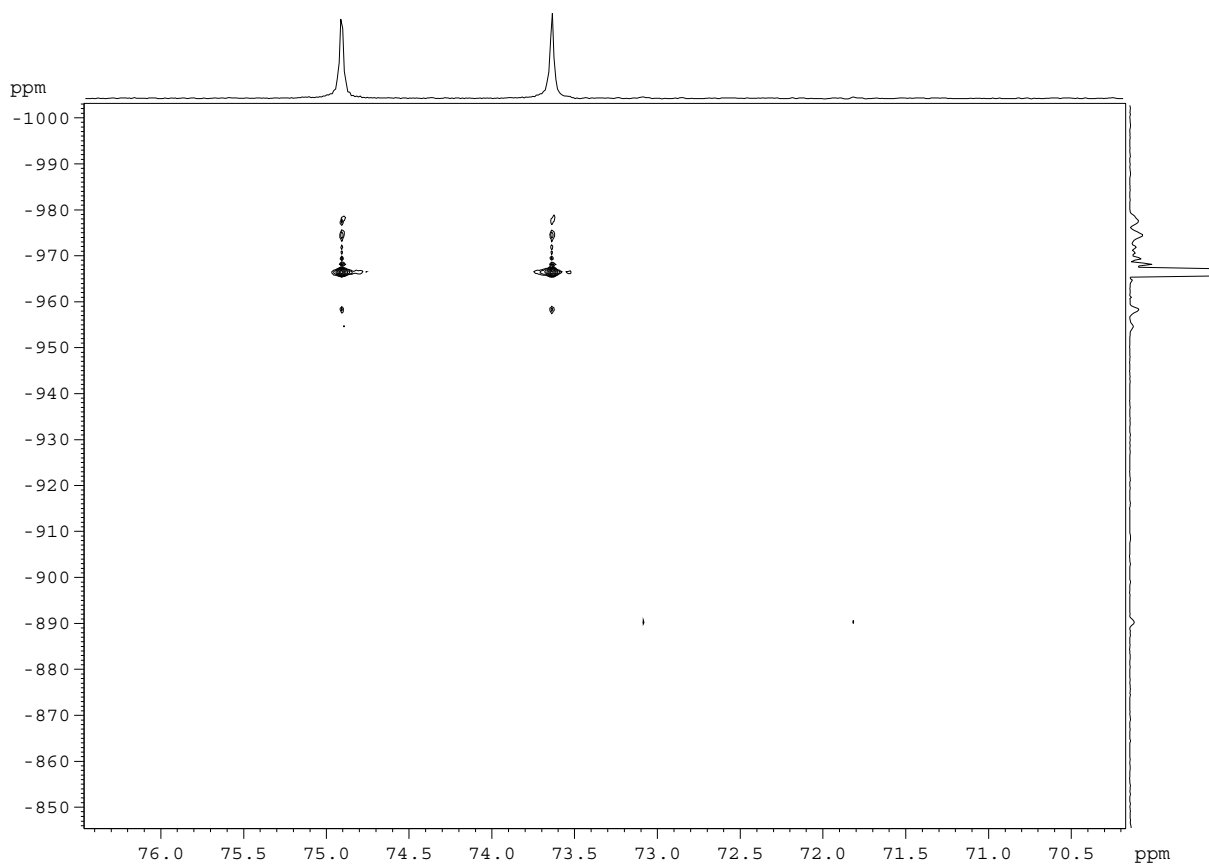


Abbildung 101:  $^{31}\text{P}$ - $^{103}\text{Rh}$ -HMQC-Messung des Rh-DIPAMP- $\eta^6$ -Produktkomplexes der Hydrierung von (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester.

Tabelle 13: Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten der detektierten Hydrido-Alkyl-Komplexes von (Z)-(N)-Acetylamino- sowie (Z)-(N)-Benzoylaminozimtsäuremethylester aus der Literatur mit eigenen Messwerten.

Substrat	$\delta$ [ppm]	$J_{\text{P-Rh}}$ [Hz]	$J_{\text{P-P}}$ [Hz]	Ref.
(Z)-(N)-Acetylamino- zimtsäuremethylester	ca. 71,7 55,1	ca.137 96,1	9,6	eigene Messung
(Z)-(N)-Acetylamino- zimtsäuremethylester	73,7 60,0	137 98	11	[34g]
(Z)-(N)- Benzoylamino- zimtsäuremethylester	ca. 69,7 56,3	ca. 137 97,7	10,0	eigene Messung
(Z)-(N)- Benzoylamino- zimtsäuremethylester	70,7 57,1	137 97	11	[35e]

Tabelle 14: NMR-spektroskopische Daten ausgewählter Rh-Bisphosphankomplexe mit Aromaten.

Ligand	Aromat	Lösungsmittel	$\delta(^{31}\text{P})$ [ppm]	$J_{\text{Rh-P}}$ [Hz]	$\delta(^{103}\text{Rh})$ [ppm]	Ref.
DIPAMP	Benzol	Methanol-d <sub>4</sub>	72,2	207	-1006	[95]
DIPAMP	p-Xylol	Methanol-d <sub>4</sub>	75,7	207	-956	[95]
DPPE	Benzol	Methanol-d <sub>4</sub>	76,9	203,9	-	[213]
DPPE	Toluol	Methanol-d <sub>4</sub>	77,6	205,1	-	[213]
Me-DuPHOS	Benzol	Dichlormethan-d <sub>2</sub>	99,8	200,1	-	[213]
Et-DuPHOS	Benzol	Methanol-d <sub>4</sub>	93,0	202	-1116	[95]
Et-DuPHOS	Mesitylen	Dichlormethan-d <sub>2</sub>	90,2	202,8	-	[213]
Et-DuPHOS	Mesitylen	Methanol-d <sub>4</sub>	90,5	202,8	-	[213]

Tabelle 15:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Daten der Katalysator-Substrat-Komplexe von 1-Acetylamino-1-phenylethen mit verschiedenen Rh-DIPAMP-Bisphosphanen beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 in Methanol- $\text{d}_4$ .

Ligand	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{P-Rh}}$ (Hz)	$J_{\text{P-P}}$ (Hz)
DIPAMP <sup>[214]</sup>	Major: 65,1 / 44,0 Minor: 71,9 / 48,5	Major: 165,2 / 160,1 Minor: 156,4 / 156,6	41,2 33,6
DPPE	71,7 / 53,9	153 / 159	nicht ermittelbar
Et-DuPHOS	Major: 80,8 / 77,1 Minor: nicht detektiert	Major: 169,0 / 159,2 Minor: nicht detektiert	34,0 nicht detektiert

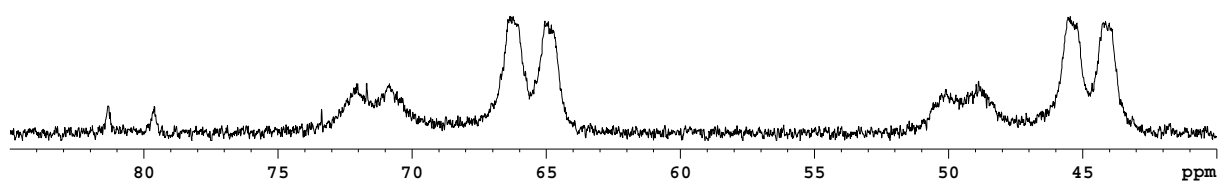


Abbildung 102:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum aufgelöster Kristalle von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$  in Methanol- $\text{d}_4$ .

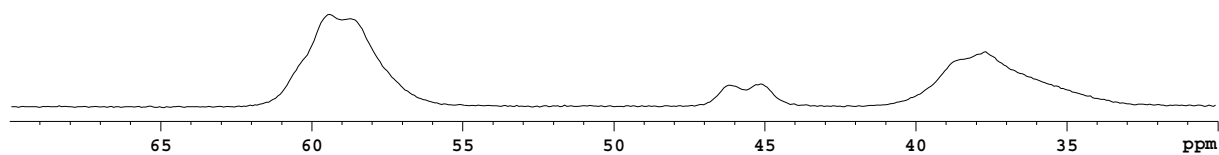


Abbildung 103: Festkörper-NMR-Spektrum von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(1\text{-Acetylamino-1-phenylethen})]\text{BF}_4$ .

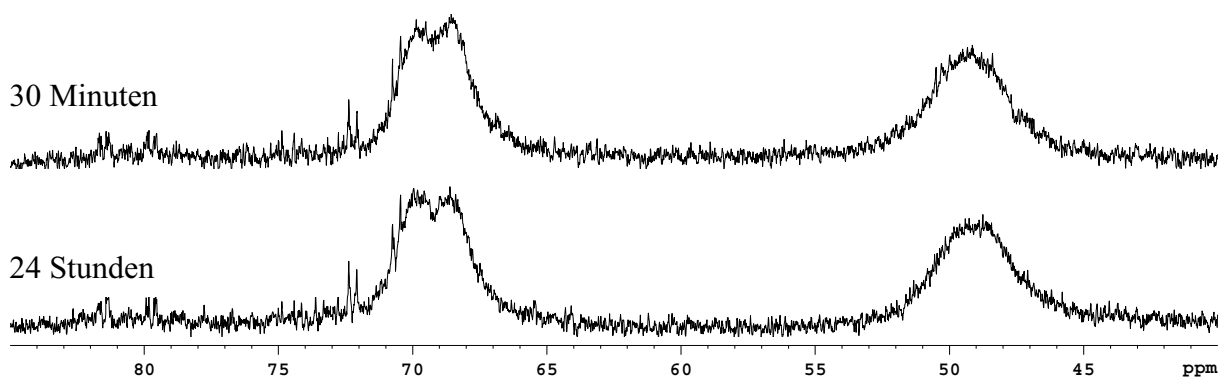


Abbildung 104:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  nach Zugabe von Itaconsäuredimethylester (1:5) in Methanol- $\text{d}_4$  in Abhängigkeit von der Zeit nach Probenpräparation.

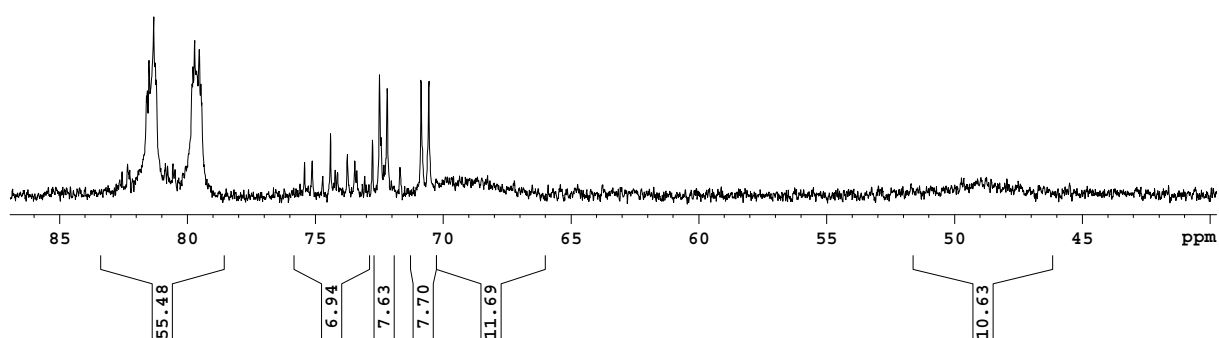


Abbildung 105:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum der im Festkörper-NMR vermessenen Proben von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Itaconsäuredimethylester})]\text{BF}_4$  in Methanol- $\text{d}_4$ .

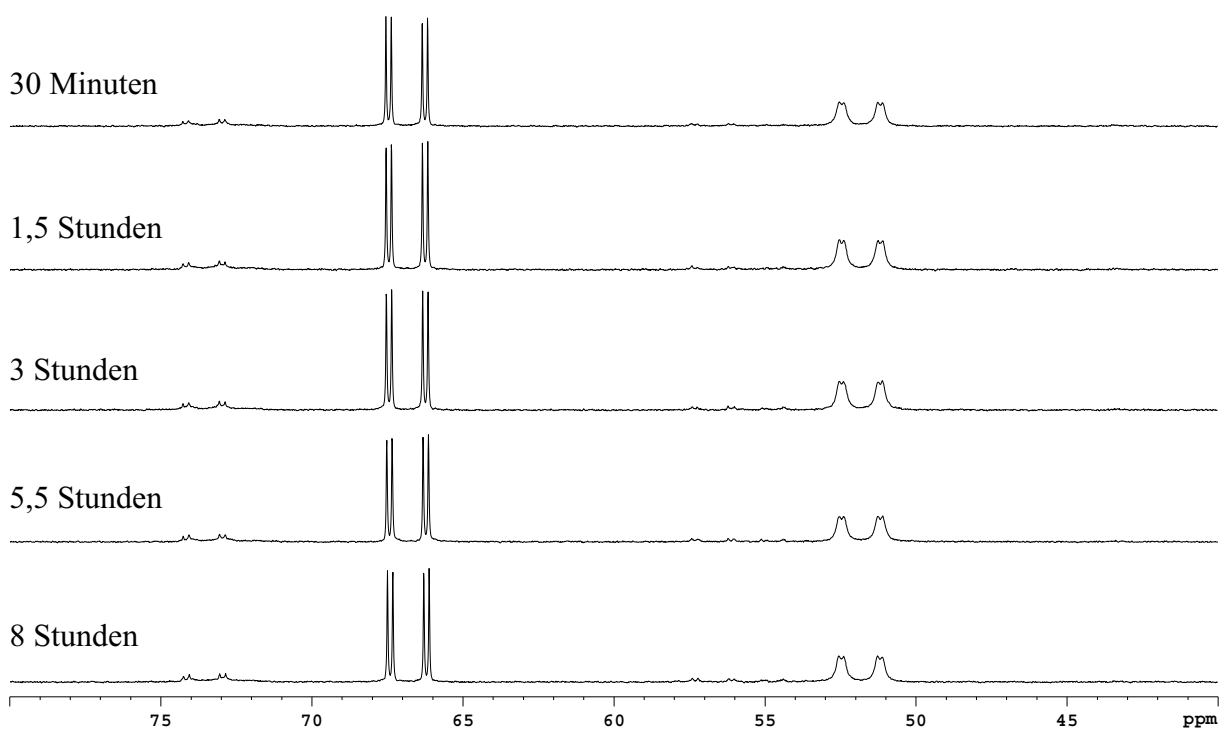


Abbildung 106:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure in Abhängigkeit von der Zeit.

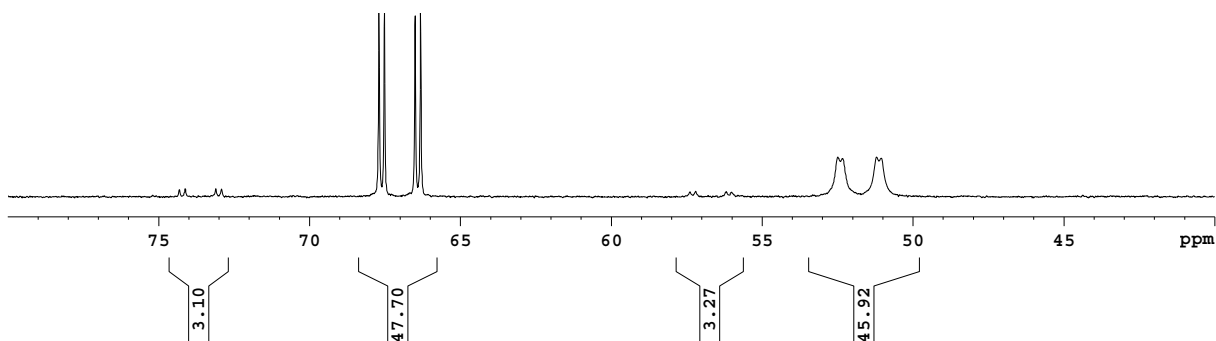


Abbildung 107:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und Itaconsäure (1:5) bei  $-60^\circ\text{C}$  gelöst und bei  $25^\circ\text{C}$  gemessen

NMR-Daten von aufgelösten Einkristallen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$  in  $\text{MeOH}-d_4$

$^1\text{H}$ -NMR:

8,0-7,1 (18H, Aromaten); 4,54 (3H, s, OMe); 3,3-3,1 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 1,99 (2H, dd,  $\text{CH}_2$ ); 1,6-1,4 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 0,39 (3H, s,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR:

Aromaten: 136,2 (2CH, d, 2Hz); 135,6 (CH, d, 2Hz); 134,3 (2CH, d, 9Hz); 133,7 (2CH, d, 4Hz); 133,7 (CH, d, 7Hz); 132,9 (CH, d, 6Hz); 132,7 (CH, d, 2Hz); 130,6 (2CH, d, 12Hz); 129,7 (2CH, d, 11Hz); 125,7 (CH, d, 8Hz); 123,3 (CH, d, 10Hz); 114,7 (CH, d, 6Hz); 113,9 (CH, d, 5Hz)  
quartäre C: 187,0 (s); 186,5 (br, s); 163,6 (d, 9Hz); 161,5 (d, 4Hz); 133,2 (s); 132,5 (s); 127,9 (s); 127,1 (s); 121,1 (s); 120,5; 36,3 (d, 21Hz)

MeO: 63,2 (s); 56,2 (s)

sekundäre C: 66,9 (s,  $\text{CH}_2$ ); 50,4 (s,  $\text{CH}_2$ ); 27,5 (dd,  $\text{CH}_2$ , 3Hz, 8Hz); 27,0 (dd,  $\text{CH}_2$ , 4Hz, 9Hz); 26,2 (d,  $\text{CH}_2$ , 9Hz); 25,7 (d,  $\text{CH}_2$ , 8Hz)

primäre C: 23,5 (s)

NMR-Daten von *in situ*-erzeugten  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{Methylsuccinat})]$  in  $\text{MeOH}-d_4$  ( $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  nach Zugabe von Itaconsäure im Verhältnis 1:5)

$^1\text{H}$ -NMR:

7,9-7,1 (18H, Aromaten); 4,57 (3H, s, OMe); 3,60 (3H, s, OMe); 3,3-3,1 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 1,99 (2H, dd); 1,6-1,4 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 0,37 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{D}$ )

$^{13}\text{C}$ -NMR:

Aromaten: 136,3 (CH, d, 2Hz); 135,8 (CH, d, 2Hz); 134,4 (2CH, d, 10Hz); 134,0 (CH, d, 3Hz); 133,7 (CH, d, 7Hz); 133,4 (2CH, d, 11Hz); 132,9 (CH, d, 3Hz); 132,6 (CH, d, 5Hz); 130,6 (2CH, d, 12Hz); 129,8 (2CH, d, 11Hz); 125,9 (CH, d, 8Hz); 123,5 (CH, d, 10Hz); 114,9 (CH, d, 7Hz); 114,2 (CH, d, 5Hz)

quartäre C: 187,8 (s); 186,5 (br, s); 175,6 (s); 173,3 (s); 169,4 (s); 163,5 (d, 9Hz); 161,5 (d, 4Hz); 136,0 (s); 132,8 (s); 132,5 (d, C-P, 55Hz); 126,8 (d, C-P, 59Hz); 120,7 (d, C-P, 50Hz); 117,7 (d, C-P, 51Hz); 35,7 (d, 23Hz); 23,1 (s)

MeO: 63,5 (s), 56,3 (s)

sekundäre C: 129,2 (s,  $\text{CH}_2$ ); 49,8 (s,  $\text{CH}_2$ ); 27,2 (ddd,  $\text{CH}_2$ , 4Hz, 8Hz, 40Hz); 25,7 (dd,  $\text{CH}_2$ , 9Hz, 39Hz); 22,7 (d,  $\text{CH}_2$ , 20Hz)



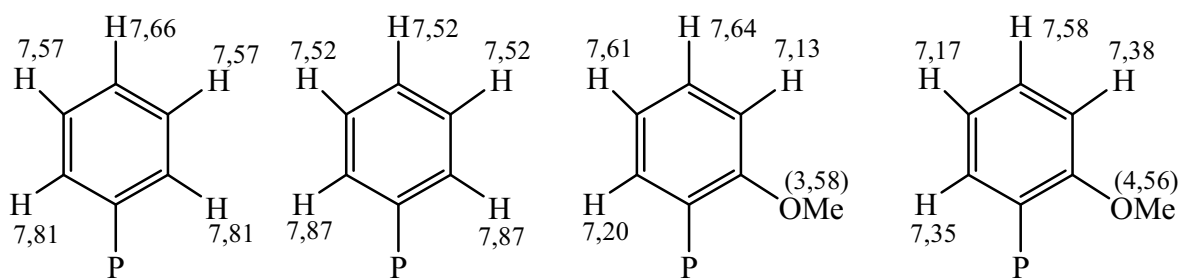
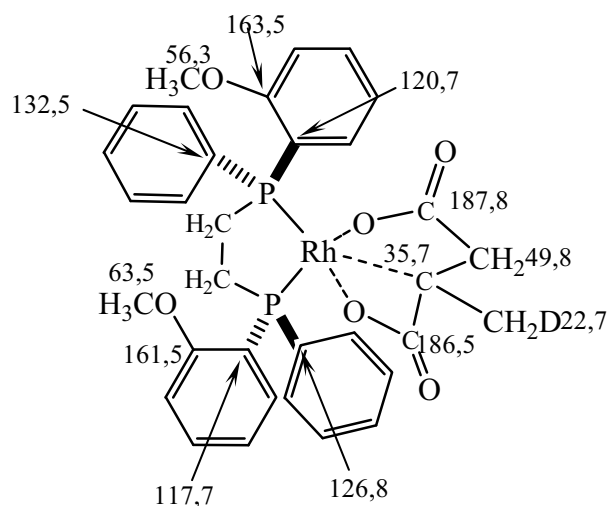


Abbildung 108: Zuordnung der aromatischen Wasserstoffatome über NOE

Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale durch HMQC und HMBC-Messungen (soweit möglich):

Abbildung 109: Zuordnung der  $^{13}\text{C}$ -Signale durch HMQC und HMBC-Messungen (soweit möglich).

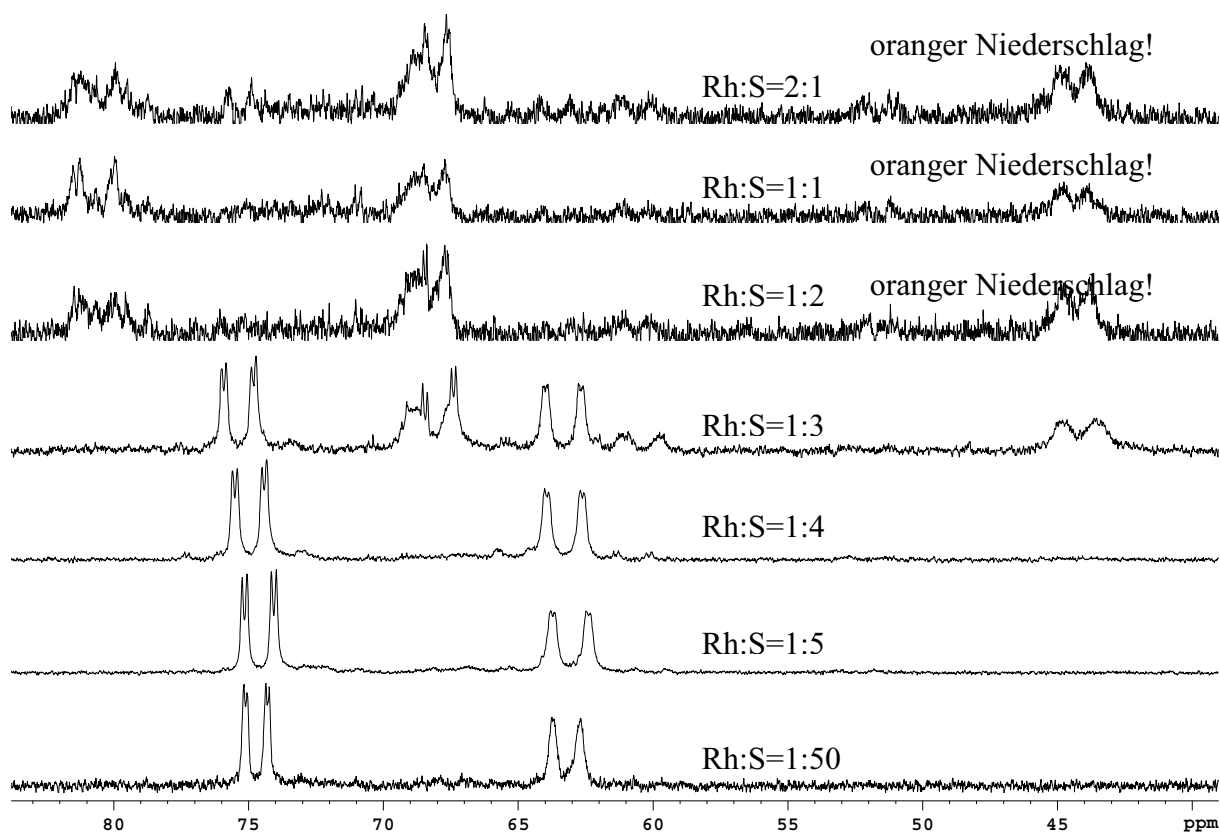


Abbildung 110:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren äquilibrierter Lösungen von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})-(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\alpha$ -Methylitaconat bei unterschiedlichen Katalysator-Substrat-Verhältnissen.

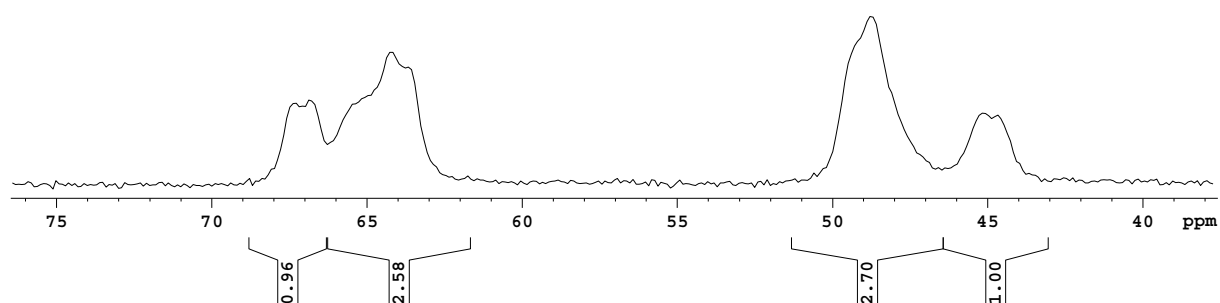


Abbildung 111: Festkörper-NMR-Spektrum von Kristallen des Komplexes  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})-(\alpha\text{-Methylitaconat})]\text{BF}_4$ .

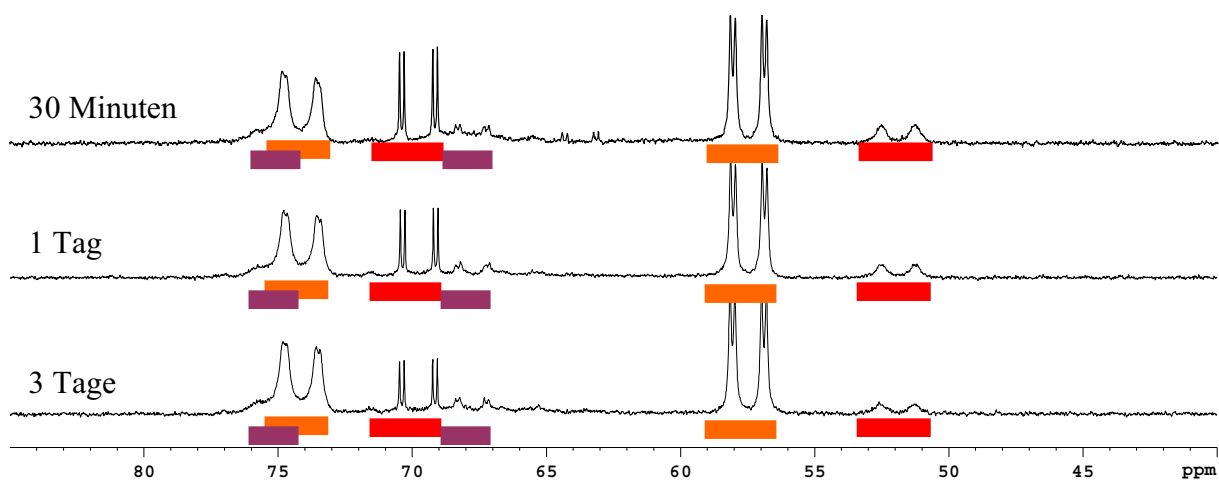


Abbildung 112:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektren von  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  und  $\beta$ -Methylitaconat (1:50) über die Zeit in Methanol- $\text{d}_4$ . Die unterschiedlichen Komplexe sind farblich gekennzeichnet.

Tabelle 16:  $^{31}\text{P}$ -NMR-Daten der Rh-DIPAMP-Substrat-Komplexe mit verschiedenen Itaconsäurederivaten beim Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 in Methanol- $\text{d}_4$ .

Substrat	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{P-Rh}}$ (Hz)	$J_{\text{P-P}}$ (Hz)
Itaconsäuredimethylester <sup>[215]</sup>	Major: 69,5 / 49,1 Minor: 78,2 / 54,9 Major:Minor = 6:1	Major: ~174 / ~154 Minor: ~154 / ~150	Major: ~39 Minor: ~34
Itaconsäure	Major: 51,9 / 66,9 Minor: 56,7 / 73,5 Major:Minor = 5:1 <sup>[216]</sup>	Major: 145,2 / 134,9 Minor: 135,0 / 134,6	Major: 20,9 Minor: 21,5
$\alpha$ -Methylitaconat <sup>[217]</sup>	Komplex 1: 75,0 / 63,3 Komplex 2: 67,8 / 43,5 Komplex 3: 65,2 / 52,3	Komplex 1: 133,2 / 158,7 Komplex 2: 170,9 / 157,3 Komplex 3: 146,3 / ~157	Komplex 1: 20,7 Komplex 2: 40,3 Komplex 3: 21,9
$\beta$ -Methylitaconat <sup>[218]</sup>	Komplex 1: 75,5 / 57,2 Komplex 2: 74,3 / 57,6 Komplex 3: 69,9 / 57,5 Komplex 4: 69,0 / 47,9	Komplex 1: 148,6 / 141,7 Komplex 2: ~152 / 142,7 Komplex 3: 69,9 / 57,5 Komplex 4: 176,0 / 154,0	Komplex 1: 21,1 Komplex 2: 21,1 Komplex 3: 21,0 Komplex 4: 39,9
$\alpha$ -Methyl- $\beta$ -Amidoitaconat <sup>[219]</sup>	Komplex 1: 61,6 / 47,8 Komplex 2: 76,3 / 42,8	Komplex 1: 134,4 / 168,9 Komplex 2: 166,7 / 157,0	Komplex 1: 40,1 Komplex 2: 39,8
$\beta$ -Amidoitaconat <sup>[220]</sup>	Komplex 1: 72,1 / 68,9 Komplex 2: 69,0 / 47,9 Komplex 3: 66,5 / 52,5	Komplex 1: 144,5 / 145,3 Komplex 2: 175,2 / 154,2 Komplex 3: 144,4 / 155,7	Komplex 1: 22,9 Komplex 2: 39,6 Komplex 3: 21,3

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] Knowles und Noyori erhielten gemeinsam den Nobelpreis „für ihre Arbeiten über chiral katalysierende Hydrierungsreaktionen“.
- a) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2096-2107, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007.
- b) R. Noyori, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108-2123, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- [2] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568.
- b) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.
- c) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112.
- d) W. S. Knowles, *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222-225.
- [3] E. Mutschler, „*Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*“, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **1991**.
- [4] In der ehemaligen DDR erfolgte die L-DOPA-Synthese ab 1985 mit Hilfe eines Rh-Komplexes mit dem sogenannten Ph- $\beta$ -Glup, einem Bis-Phosphinit-Liganden auf der Basis eines Glucopyranosides, entwickelt von Pracejus und Selke:
- a) R. Selke, H. Pracejus, *DD 140036*, **1978**.
- b) W. Vocke, R. Hänel, F.-U. Flöther, *Chem. Techn.* **1987**, *39*, 123-125.
- [5] H. U. Blaser, E. Schmidt, „*Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*“, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [6] M. Calvin, *Trans. Faraday Soc.* **1938**, *34*, 1181-1191. (Kupferkomplex-katalysierte Hydrierung von Benzochinon)
- [7] M. Iguchi, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1939**, *60*, 1287-1290.
- [8] S. S. Bath, L. Vaska, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *85*, 3500-3501.
- [9] D. Evans, G. Yagupsky, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 2660-2664.
- [10] a) C. O'Connor, G. Yagupsky, D. Evans, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 420-422.
- b) F. H. Jardine, *Progr. Inorg. Chem.* **1981**, *28*, 63-202.
- [11] G. Yagupsky, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* **1970**, 2753-2764.
- [12] a) D. Evans, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)* **1968**, 3133-3142.
- b) G. Yagupski, C. K. Brown, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1244-1245.
- [13] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.
- [14] L. Horner, H. Siegel, H. Bütthe, *Angew. Chem.* **1968**, *24*, 1034-1035, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942-943.
- [15] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10-11.
- [16] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- [17] A. Myashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- [18] P. J. Pye, K. Rossen, R. A. Reamer, N. N. Tsou, R. P. Volante, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6207-6208.
- [19] a) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumbayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629-631.
- b) R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5858.
- [20] a) M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics* **1990**, *9*, 2653-2655.
- b) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138.
- c) M. J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142-5143.
- d) M. J. Burk, F. Bienewald, M. Harris, A. Zanotti-Gerosa, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2034-2037, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1931-1933.
- e) M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363-372.
- [21] a) W. Tang, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1492-1495, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612-1614.
- b) W. Tang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4159-4161.
- c) W. Tang, D. Liu, X. Zhang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 205-207.
- d) W. Tang, W. Wang, Y. Chi, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3633-3655, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3509-3511.
- [22] D. Liu, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 646-649.
- [23] M. T. Reetz, G. Mehler, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047-4049, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889-3890.
- [24] a) M. T. Reetz, T. Sell, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6333-6336.

- b) C. Claver, E. Fernandez, A. Gillon, K. Heslog, D. J. Hyett, A. Martorell, A. G. Orpen, P. G. Pringle, *Chem. Commun.* **2000**, 961-962.
- [25] M. Van den Berg, A. J. Minaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539-11540.
- [26] M. Lotz, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4902-4905, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4708-4711.
- [27] Während bei nahezu allen bidentaten Bisphosphanliganden die Koordination am Metall ausschließlich in *cis*-Konfiguration erfolgt, ist bei monodentaten Liganden zusätzlich die Ausbildung von *trans*-Komplexen möglich. Hinzu kommen die unterschiedlichen Möglichkeiten der axialen und äquatorialen Koordination, wodurch eine große Anzahl an unterschiedlichen Komplexen ausgebildet werden kann.
- [28] Eine umfassende Übersicht zu den in der asymmetrischen Hydrierung eingesetzten Liganden und Substraten bis 1991 findet sich in: H. Brunner, W. Zettlmeier, *Handbook of Enantioselective Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1993**. Eine aktuellere Übersicht über die Entwicklung der Phosphanliganden in der asymmetrischen Hydrierung findet sich in: W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029-3069.
- [29] H.-J. Drexler, J. You, W. Baumann, K. Drauz, H.-P. Krimmer, A. Börner, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5196-5202.
- [30] Theoretisch ließe sich eine Reaktion 0.ter Ordnung beobachten, wenn während der Hydrierung in Lösung hauptsächlich ein Dihydrido-Substrat- bzw. Hydrido-Alkyl-Komplex vorliegen würde. Da solche Komplexe unter den Bedingungen der Hydrierung – sprich Raumtemperatur – praktisch noch nie beobachtet wurden, ist ein solcher Fall nicht berücksichtigt.
- [31] W. Chu, M. Shinomiya, K. Y. Kamitori, S. Kamitori, R. G. Carlson, R. F. Weaver, F. Takusagana, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7971-7982.
- [32] M. A. Wegman, M. H. A. Janssen, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 559-576.
- [33] R. H. Mazur, J. M. Schlatter, A. H. Goldkamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2684-2691.
- [34] a) J. Halpern, D. P. Riley, A. S. C. Chan, J. S. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 8055-8057.  
b) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *Inorg. Chim. Acta* **1979**, 37, L477-L479.  
c) A. S. C. Chan, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 838-840.  
d) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952-5954.  
e) P. S. Chua, N. K. Roberts, B. Bosnich, S. J. Okrasinsky, J. Halpern, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1278-1280.  
f) J. Halpern, *Science* **1982**, 217, 401-406.  
g) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754.  
h) B. McCulloch, J. Halpern, M. R. Thomas, C. R. Landis, *Organometallics* **1990**, 9, 1392-1395.
- [35] a) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 321-322.  
b) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 21, 1877-1880.  
c) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 613-615.  
d) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3040-3048.  
e) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 344-346.
- [36] Laut Wilkinson und Mitarbeitern verläuft die Hydrierung mit dem Komplex  $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$  über die Ausbildung eines Dihydridkomplexes, gefolgt von der Substratkoordination und schließlich der Produktbildung (hydride route).
- [37] Pracejus erkannte allerdings an der bezüglich der Reaktionssequenz ähnlich verlaufenden basekatalysierten asymmetrischen Synthese von  $\alpha$ -Phenylpropionsäureestern bereits 1960 die Möglichkeit der Bildung des Hauptreaktionsproduktes aus dem Unterschussenantiomer: „Wenn das Isomerenverhältnis durch ein vorgelagertes Gleichgewicht kontrolliert wird, so muß man unter Umständen damit rechnen, dass nicht mehr die mengenmäßig dominierende, sondern eine weniger stabile, aber viel rascher alkoholisierbare und durch Gleichgewichtseinstellung laufend nachgelieferte Komponente den sterischen Verlauf der Reaktion bestimmt bzw. mitbestimmt“. H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22.
- [38] Streng genommen konnten Brown et al. jedoch nur beweisen, dass bei  $-43^\circ\text{C}$  der im NMR nachweisbare Hydrido-Alkyl-Komplex aus dem Minor-Katalysator-Substrat-Komplex hervorgeht. Ob sich das System bei Raumtemperatur analog verhält bleibt offen.
- [39] Dies spiegelt sich unter anderem darin wieder, dass die Arbeit inzwischen etwa 350 mal zitiert wurde. (Quelle: Scifinder)
- [40] Im  $^{31}\text{P}$ -NMR ist nur der Major-Katalysator-Substrat-Komplex nachweisbar. Dennoch könnte theoretisch der Minor-Substratkomplex – z.B. im Fall der wesentlich schlechteren Löslichkeit im Vergleich zum Major-Diastereomer – isoliert worden sein. Je nach Spektrenqualität beträgt die Nachweisgrenze im  $^{31}\text{P}$ -NMR bis zu 5%.

- [41] H.-J. Drexler, S. Zhang, A. Sun, A. Spannenberg, A. Arrietta, A. Preetz, D. Heller, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2139-2150.
- [42] a) T. Schmidt, W. Baumann, H.-J. Drexler, A. Arrieta, H. Buschmann, D. Heller, *Organometallics* **2005**, *24*, 3842-3848.  
b) T. Schmidt, *Diplomarbeit*, Universität Rostock, **2004**.
- [43] D. Evans, F. E. Michael, J. S. Tedrow, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534-3543.
- [44] a) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2985-2993.  
b) D. E. Koshland Jr., *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2468-2472, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2375-2378.
- [45] S. Mori, T. Vreden, K. Morokuma, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 391-403.
- [46] a) I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183-7194.  
b) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Organometallics* **2001**, *20*, 4542-4543.  
c) I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. Tsuruta, M. Yasutake, T. Imamoto, *Organometallics* **2001**, *20*, 545-549.
- [47] H. Heinrich, R. Giernoth, J. Bargon, J. M. Brown, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1296.
- [48] K. Rossen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4747-4749, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4611-4613.
- [49] „On the other hand, nothing speaks against the possibility of a direct hydrogenation of [the substrate complex]”<sup>[46a]</sup>.
- [50] „...this assumption smoothes the difference between unsaturated and dihydride mechanisms since they join in a single pathway before stereoselection occurs.” I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633-644.
- [51] „In unpublished calculations based on measured equilibrium constants in the DIPHOS-Rh<sup>+</sup>-catalyzed hydrogenation of Z- $\alpha$ -methyl acetamidocinnamate and Halperns kinetic data, an unrealistically high rate constant for the reaction between Rh(DIPHOS)(MeOH)<sub>2</sub> and H<sub>2</sub> is required to accomodate the hydride route.” J. M. Brown, „Mechanisms of Enantioselective Hydrogenation”, in „Handbook of Homogeneous Catalysis”, Editoren: J. G. de Vries, C. J. Elsevier, Kapitel 31, S. 1073-1104, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [52] Die Gleichung ist nur für C<sub>2</sub>-symmetrische bis-chelatisierende Liganden gültig.
- [53] D. Heller, H. Buschmann, H.-D. Scharf, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1964-1967, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1852-1854.
- [54] a) H.-J. Drexler, A. Preetz, T. Schmidt, D. Heller, „Kinetics of Homogeneous Hydrogenations: Measurements and Interpretation”, in „The Handbook of Homogeneous Hydrogenation”, Editoren: J. G. de Vries and C. J. Elsevier, Kapitel 10, S. 257-296, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.  
b) D. Heller, H. Buschmann, *Topics in Catalysis* **1998**, *5*, 159-176.
- [55] D. Heller, *Habilitation*, Greifswald, **1999**.
- [56] T. Schmidt, Z. Dai, H.-J. Drexler, M. Hapke, A. Preetz, D. Heller, „The Major/Minor Concept – quo vadis? The Selectivity of homogeneously catalyzed reactions in dependence on reactivity ratio and concentration ratio of the intermediates.”, zur Publikation eingereicht.
- [57] E. Leistner, *Pharmazie in unserer Zeit* **2005**, *34*, 98-103.
- [58] H. M. Zhong, J. H. Cohen, A. F. Abdel-Magid, B. D. Kenney, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, F. J. Villani, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7721-7725.
- [59] M. Yasutake, I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Organic Letters* **2001**, *3*, 1701-1704.
- [60] a) H.-J. Drexler, J. You, S. Zhang, C. Fischer, W. Baumann, A. Spannenberg, D. Heller, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 355-361.  
b) D. Heller, J. Holz, I. Komarov, H.-J. Drexler, J. You, K. Drauz, A. Börner, *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 2735-2741.
- [61] H.-J. Drexler, W. Baumann, T. Schmidt, S. Zhang, A. Sun, A. Spannenberg, C. Fischer, H. Buschmann, D. Heller, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1208-1212, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1184-1188.
- [62] Z. Zhang, G. Zhu, Q. Jiang, D. Xiao, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1774-1775.
- [63] I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10486-10487.
- [64] I. D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5268-5276.
- [65] M.-C. Fournié-Zaluski, A. Coulaud, R. Bouboutou, P. Chaillet, J. Devin, G. Waksman, J. Costentin, B. P. Roques, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1158-1169.
- [66] a) P. Buhlmyer, A. Caselli, W. Fuhrer, R. Goschke, V. Rasetti, H. Rueger, J. L. Stanton, L. Criscione, J. M. Wood, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1839-1846.  
b) H. Harada, T. Yamaguchi, A. Iyobe, A. Tsubaki, T. Kamijo, K. Iizuka, K. Ogura, Y. Kiso, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1679-1682.  
c) H. Heitsch, R. Henning, H.-W. Kleemann, W. Linz, W.-U. Nickel, D. Ruppert, H. Urbach, A. Wagner, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2788-2800.
- [67] J. Goldstein, S. D. Silberstein, R. Saper, A. H. Elkind, T. R. Smith, R. M. Gallagher, J.-P. Battikha, H. Hoffman, J. Bagdish, *Headache* **2005**, *45*, 973-982.



- [68] P. P. Constantinidis, J. Han, S. S. Davis, *Pharmazeutical Research* **2006**, 23, 243-255.
- [69] a) I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *Chem. Lett.* **1979**, 495-498.  
b) I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4728-4739.  
c) I. Ojima, *Pure and Appl. Chemistry* **1984**, 56, 99-110.
- [70] a) K. Achiwa, Y. Ohga, Y. Itaka, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 47, 4683-4686.  
b) I. Ojima, T. Kogure, *Chem. Lett.* **1978**, 567-568.  
c) W. C. Christophel, B. D. Vineyard, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4406-4408.  
d) K. Achiwa, *Heterocycles* **1981**, 15, 1023-1026.  
e) H. Takahashi, K. Achiwa, *Chem. Lett.* **1987**, 1921-1922.
- [71] a) D. Lafont, D. Sinou, G. Descotes, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 169, 87-95.  
b) M. Yatagai, M. Zama, T. Yamagishi, M. Hida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 739-746.  
c) H.-J. Kreuzfeld, C. Döbler, *Z. Chem.* **1984**, 24, 405-406.
- [72] a) I. Ojima, N. Yoda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1051-1054.  
b) Y. T. Wong, C. Yang, K. C. Ying, G. Jia, *Organometallics* **2002**, 9, 1782-1787.  
c) N. W. Boaz, E. B. Mackenzie, S. D. Debenham, S. E. Large, J. A. Ponasik, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1872-1880.
- [73] H. Takahashi, N. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1989**, 559-562.
- [74] H. Brunner, M. Pröbster, *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 61, 129-133.
- [75] I. Ojima, T. Kogure, *Chem. Lett.* **1978**, 1145-1148.
- [76] K. Achiwa, P. A. Chaloner, D. Parker, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 218, 249-260.
- [77] J. M. Brown, D. Parker, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2722-2730.
- [78] a) R. Kadyrov, T. Freier, D. Heller, M. Michalik, R. Selke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1745-1746.  
b) D. Heller, R. Kadyrov, M. Michalik, T. Freier, U. Schmidt, H. W. Krause, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3025-3035.
- [79] A. Bucsai, J. Bakos, M. Laghmari, D. Sinou, *J. Mol. Cat.* **1997**, 116, 335-342.
- [80] A. Harthun, R. Kadyrov, R. Selke, J. Bargon, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1155-1157, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1103-1105.
- [81] M. T. Reetz, A. Meiswinkel, G. Mehler, K. Angermund, M. Graf, W. Thiel, R. Mynott, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10305-10313.
- [82] M. Ostermeier, B. Brunner, C. Korff, G. Helmchen, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 17, 3453-3460.
- [83] Gewöhnlich weisen die COD-Katalysator-Precursoren eine ausgeprägte Induktionsperiode auf. Bei der entsprechenden *in situ*-Präparation der Katalysatoren ist diese häufig noch deutlicher ausgeprägt. „*Catalyst Inhibition and Deactivation in Homogeneous Hydrogenation*“, in „*The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*“, Editoren: J. G. de Vries and C. J. Elsevier, Kapitel 44, S. 1483-1516, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [84] Program MATHCAD, version 8 professional (MathSoft, Inc., Copyright **1991-1998**)
- [85] Der in der Literatur (H. Bircher, B. R. Bender, W. von Philipsborn, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 293-298.) benutzte Wert von 0,00369 mol/l geht auf Halpern zurück (M. T. Ashby, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 589-594.), bezieht sich allerdings auf eine Temperatur von 21°C und einen Wasserstoffpartialdruck von 1,0 atm. Die eigentlich interessierende Wasserstofflöslichkeit bei 25°C unter Berücksichtigung des Lösungsmitteldampfdruckes beträgt nach P. G. T. Fogg, W. Gerrard, „*Solubility of Gases in Liquids*“, John Wiley & Sons, Chichester, **1991**: 0,00331 mol/l bzw. nach P. Lühning, A. Schumpe, *J. Chem. Eng. Data* **1989**, 250-252: 0,00288 mol/l. Für die in dieser Arbeit durchgeführten Simulationen wird aus numerischen Gründen ein Wert von 0,00365 mol/l verwendet.
- [86] a) D. Heller, S. Borns, W. Baumann, R. Selke, *Chem. Ber.* **1996**, 129, 85-89.  
b) W. Baumann, S. Mansel, D. Heller, S. Borns, *Magn. Reson. Chem.* **1997**, 35, 701-706.
- [87] In <sup>[55]</sup>, Beispiel 2, konnte ebenfalls bereits gezeigt werden, dass das Intermediatverhältnis unter Argon und Reaktionsbedingungen komplett invertieren kann, allerdings gelangt man dort mit steigendem Druck vom Major/Minor- zum Schlüssel/Schloss-Prinzip!
- [88] In <sup>[61]</sup> konnte ein solches prinzipielles Verhalten auch experimentell belegt werden.
- [89] a) D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2987-2990.  
b) C. Valentini, E. Cernia, M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.* **1984**, 23, 81-87.  
c) U. Nagel, B. Rieger, *Organometallics* **1989**, 8, 1534-1538.  
d) V. A. Pavlov, E. I. Klabunowski, Y. T. Struchkov, A. A. Voloboev, A. I. Yanovsky, *J. Mol. Catal.* **1988**, 44, 217-243.  
e) A. Marinetti, S. Jus, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8365-8368.
- [90] „The origin of the interesting H<sub>2</sub> pressure effects observed by Marinetti et al. is unclear.“ C. R. Landis, S. Feldgus, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2985-2988, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2863- 2866.
- [91] D. Heller, R. Thede, D. Haberland, *J. Mol. Cat. A: Chemical* **1997**, 115, 273-281.

- [92] Für die durchgeführten Untersuchungen wurden sowohl der Komplex  $[\text{Rh}(\text{R,R})\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  als auch das  $[\text{Rh}(\text{S,S})\text{-DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  als Katalysator verwendet. Die jeweilige Chiralität ist jedoch aus Übersichtsgründen nur dort angegeben, wo sie für die jeweils diskutierte Problematik relevant ist.
- [93] Aus Platzgründen sind die in Kapitel 3.1. sowie 3.2. angesprochenen Aromatenkomplexe nicht mit aufgeführt. Die entsprechenden NMR-Daten finden sich in Tabelle 14.
- [94] Eigene Messung.
- [95] D. Heller, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Heller, J. You, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 814-817, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 777-780.
- [96] Der Komplex wurde bereits von Brown et al. beschrieben, allerdings ohne Angabe der P-Rh-Kopplung <sup>[35e]</sup>.
- [97] Aufgrund der Überlagerung mit den Signalen des  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  ist die Bestimmung dieser Kopplungskonstanten in Methanol- $\text{d}_4$  nicht möglich.
- [98] A. Preetz, *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- [99] A. Preetz, *Diplomarbeit*, Universität Rostock, **2005**.
- [100] Das Spektrum wurde in Dichlormethan- $\text{d}_2$  gemessen.
- [101] Mit der Bezeichnung „Solvenskomplex“ ist grundsätzlich der Lösungsmittelkomplex mit dem jeweils verwendeten Lösungsmittel, in den eigenen Untersuchungen grundsätzlich Methanol- $\text{d}_4$ , gemeint.
- [102] Standardmäßig wurden die Hydrierungen unter folgenden Bedingungen durchgeführt: 0,01 mmol  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ , 1,0 mmol Substrat, 15,0 mL MeOH, 1,01 bar Gesamtdruck, 25,0°C. Der Komplex  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{NBD})]\text{BF}_4$  wurde 20 Minuten lang in 5,0 mL Methanol vorhydriert, wodurch die aktive Spezies  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$  erzeugt wird.
- [103] Details zur Berechnung können im Anhang, Kapitel 8.7.2. nachgelesen werden.
- [104] Für den Sonderfall, dass die Substratkonzentration gleich der Katalysatorkonzentration ist, vereinfacht sich Gleichung (4) erheblich und man erhält Gleichung (20), Anhang.
- [105] Die Katalysatorkonzentration wurde jeweils konstant gelassen und das Katalysator-Substrat-Verhältnis über die Variation der Substratkonzentration eingestellt.
- [106] Bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:5 sind laut Berechnung nach Gleichung (4) nur 0,02% Solvenskomplex in Lösung, die im NMR nicht mehr detektierbar sind.
- [107] Zeitnah heißt, dass die entsprechende Proben spätestens 30 Minuten nach der Präparation vermessen wurden.
- [108] Da die Summe der Kovalenzradien laut Platon 2,13 Å beträgt, ist der Abstand der Methoxygruppen deutlich zu groß für eine koordinative Wechselwirkung. Unterstützt wird dies durch experimentelle Werte von Rh-O-Abständen für terminale Alkoxybindungen (2,0-2,1 Å).  
A. Guy Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, S1-S83.
- [109] Eine mögliche Erklärung ist die zusätzliche Koordination einer der Methoxygruppen bei genügend tiefer Temperatur. Wenngleich in der diskutierten Röntgenkristallstruktur keine direkte Koordination gefunden wird, so ist eine der Methoxygruppen zumindest in räumlicher Nähe zum Rhodium.
- [110] Im  $^1\text{H}$ -NMR tritt dasselbe Problem auf, weshalb auch dies nicht zur Klärung beitragen kann.
- [111] a) W. Roy Mason, *A Practical Guide to Magnetic Circular Dichroism Spectroscopy*, John Wiley and Sons, New Jersey, **2007**.  
b) G. Snatzke, *Chemie in unserer Zeit* **1981**, *15*, 78-87.
- [112] B. Bosnich, J. MacB. Harrowfield, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *96*, 3425-3437.
- [113] „The only circumstance which would affect our conclusion would be if the c.d. contribution of each coordination were so small compared with that of co-ordinated chiraphos that the c.d. spectra would be insensitive to the chirality of each co-ordination.“
- [114] Aus den oben diskutierten Untersuchungen zur Stabilität der Katalysator-Substrat-Komplexe des Rh-DIPAMP-Katalysators mit (Z)-(N)-Acetylaminozimtsäuremethylester geht hervor, dass bei einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:1 bei den entsprechenden für die CD-Messungen eingestellten Konzentrationen ein nicht unerheblicher Anteil des Katalysators in Form des Solvenskomplexes bzw. der arylverbrückten Dirhodiumkomplexe vorliegen würde. Diese Spezies haben einen eigenen CD-Beitrag, wie im Anhang, Abbildung 91, gezeigt, können jedoch durch einen leichten Überschuss an Substrat, welches auf Grund seiner Achiralität keinen CD-Beitrag liefert, unterdrückt werden.
- [115] Das Glätten erfolgte mit Hilfe der zur Auswertung verwendeten Software des Geräteherstellers (JASCO Standard Analysis) vorgegebene Routine.
- [116] Ab einer Wellenlänge unter 320 nm sind die Daten insbesondere beim Lösungsmittelspektrum nicht mehr verlässlich. Grund hierfür ist die zu starke UV-Absorption durch das in Lösung befindliche freie Substrat.

- [117] Zwar sind die Verhältnisse der Diastereomere für verschiedene Temperaturen tabelliert, jedoch nicht genau für die gewünschten Temperaturen. Daher erfolgte die Berechnung der entsprechenden Diastereomerenverhältnisse aus den angegebenen thermodynamischen Daten.
- [118]  $\gamma = 1.19 \cdot 10^{-3} \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$  für MeOH. J. D'Ans, E. Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, Springer-Verlag, Heidelberg, **1967** (3. Auflage).
- [119] Die Schichtdicke von Presslingen mit 200 mg KBr wurde mit Hilfe einer Micrometerschraube auf durchschnittlich  $0,55 \pm 0,05$  mm bestimmt.
- [120] Höhere Substratkonzentrationen erhöhen die Brüchigkeit des KBr-Presslings.
- [121] G. R. Disiraju, T. Steiner, „*The Weak Hydrogen Bond*“, Oxford University Press, London, **1999**.
- [122] In der von Halpern et al. in <sup>[34d]</sup> veröffentlichten Röntgenkristallstrukturanalyse von  $[\text{Rh}((S,S)\text{-CHIRAPHOS})((Z)\text{-}(N)\text{-Acetylaminozimtareethylester})]\text{ClO}_4$  findet sich *kein* zusätzlich zum Substrat koordiniertes Lösungsmittelmolekül.
- [123] Im Gegensatz zu den Untersuchungen Halperns wurde ein fünffacher Überschuss an Substrat verwendet, um die Bildung des Solvenskomplexes zu verhindern, wodurch die Konzentration an Substratkomplex in Lösung sinken würde.
- [124] Es wurde im Gegensatz zu <sup>[34g]</sup> kein zusätzlicher Wasserstoff hinzugegeben, weshalb nach Abreaktion des in Lösung befindlichen Wasserstoffes kein weiterer nachgeliefert wurde. Durch den Substratüberschuss kann der Minor-Substratkomplex im Gleichgewicht nachgeliefert werden.
- [125] Der zweite Teil des Signalsatzes ist unter dem linken Teil des Signalsatzes vom Major-Katalysator-Substrat-Komplex verborgen.
- [126] Erstaunlicherweise ist die Bildung des Komplexes von Landis und Halpern in <sup>[34g]</sup> nicht beschrieben worden. Hingegen findet man den Komplex in der Literatur wieder, allerdings kurioserweise fälschlich als Solvenskomplex deklariert: W. Baumann, S. Mansel, D. Heller, S. Borns, *Magn. Res. Chem.* **1997**, *35*, 701-706.
- [127] NMR-spektroskopische Daten analoger  $\eta^6$ -Komplexen finden sich im Anhang, Tabelle 14 sowie in <sup>[95]</sup>.
- [128] A. Preetz, H.-J. Drexler, C. Fischer, Z. Dai, A. Börner, W. Baumann, A. Spannenberg, R. Thede, D. Heller, *Chem. Eur. J.* **2007**, im Druck.
- [129] Die Aufspaltung des Major-Signalsatzes bei Temperaturen unter  $-60^\circ\text{C}$  wurde bereits bei verschiedenen Acylaminoacrylaten beobachtet und hat seine Ursache vermutlich in der Koordination einer der Methoxygruppen des DIPAMP-Liganden bei tiefen Temperaturen <sup>[42,61]</sup>.
- [130] Es wurde durch langsames Herunterkühlen ( $1^\circ\text{C}$  pro Minute) der Probe versucht sicherzustellen, dass es nicht zu einer verzögerten Gleichgewichtseinstellung kommt. Für die vollständige Einstellung des Gleichgewichtes spricht, dass der Anteil des Minor-Diastereomers im Vergleich der in Abbildung 16 und Abbildung 17 gezeigten Spektren jeweils bei den den Temperaturen  $25^\circ\text{C}$ ,  $0^\circ\text{C}$  sowie  $-20^\circ\text{C}$  identisch ist.
- [131] Die *Michaelis-Menten*-Kinetik ist u. a. dadurch charakterisiert, dass mit steigender Substratkonzentration schließlich ein Bereich konstanter Aktivität, die sogenannte Sättigungsgeschwindigkeit erreicht wird, die Produktbildungsgeschwindigkeit ist dann unabhängig von der Substratkonzentration und entspricht  $k_2 \cdot [\text{Rh}]_0$  <sup>[54a]</sup>.
- [132] Da die Geschwindigkeit der Hydrierungen in allen Fällen unter 10 mL/min liegt, kann das Auftreten von Diffusionseffekten ausgeschlossen werden.
- [133] Weiterhin sind dort die  $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopischen Daten der Katalysator-Substrat-Komplexe des 1-Acetylamino-1-phenylethens mit dem Rh-DPPE- sowie dem Rh-Et-DuPHOS-Solvenskomplex tabelliert.
- [134] Bei den gut untersuchten Substraten (Z)-(N)-Acetylaminozimtareemethylester und dem entsprechenden Benzoyl-Analogen scheint klar zu sein, dass es sich bei den im  $^{31}\text{P}$ -NMR beobachteten Intermediaten der Hydrierung um Diastereomere handelt. Dies ist bei den untersuchten Enamid-Komplexen nicht der Fall. Zwar ist im Gegensatz zu Dehydroaminosäurederivaten keine E/Z-Isomerisierung möglich, jedoch sind chemische Umwandlungen des Substrates denkbar, z.B. die Isomerisierung der Doppelbindung oder die Entschützung der Aminogruppe.
- [135] Prinzipiell kann man die Temperatur bis zum Schmelzpunkt des Methanol- $\text{d}_4$  von  $-98^\circ\text{C}$  erniedrigen. Allerdings ist die Löslichkeit der Kristalle bei dieser Temperatur wegen der zu hohen Viskosität des Lösungsmittels zu gering.
- [136] Der Anteil des Minor-Substrat-Komplexes beträgt etwa 19%. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und erneutem Herunterkühlen auf  $-80^\circ\text{C}$  findet man im bei gleicher Temperatur gemessenen  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum denselben Minor-Anteil, was für eine thermodynamisch äquilibrierte Lösung spricht.
- [137] Der aromatenverbrückte Komplex  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})\text{BF}_4]_2$  kann als Katalysator-Precursor eingesetzt werden <sup>[98]</sup>. Im Gegensatz zum Diolefin-Precursor ist hier kein Vorhydrieren zur Aktivierung erforderlich.
- [138] Es ist nur eine Hälfte des Signalsatzes deutlich sichtbar. Vermutlich ist die andere Hälfte unter dem linken Major-Signal verborgen (Kreis mit gestrichelter Linie in Abbildung 27).
- [139] Eine ausführlichere Diskussion der Methode findet sich in Kapitel 5.1..

- [140] Eine Beschreibung der Prozedur sowie der Probleme der temperaturabhängigen Messungen mit der verwendeten Hydrierapparatur findet sich in <sup>[29]</sup>.
- [141] Die üblicherweise verwendete Normaldruckapparatur <sup>[54a]</sup> erlaubt nur die Registrierung von Gasverbräuchen bis 100 mL, was etwa 4,0 mmol prochiralem Olefin entspricht. Erst durch ein Doppelkolbenprinzip sind praktisch unendliche Gasverbräuche als Funktion der Zeit registrierbar (siehe Abbildung 88 im Anhang).
- [142] Die systematischen Abweichungen sind auf die verwendete Apparatur zurückzuführen: Das Umschalten eines Reservoirs auf das zweite führt durch die komplexe, computergestützte Steuerung zur Aufrauung der Messwerte in den Übergangsbereichen. Während in den normalen Gasaufnahmen praktisch davon nichts zu sehen ist, vergleiche Abbildung 30, zeigen die numerisch differenzierten Messwerte diese Bereiche sehr deutlich. Durch die große Zahl der Messpunkte kommt es jedoch nicht zu prinzipiellen Problemen in der Auswertung.
- [143] Ein  $K_m$ -Wert von 0,25 entspricht einem Betrag von 95% der maximal möglichen Geschwindigkeit.
- [144] Wie oben ausführlich erläutert wurde, kann bei den bei 25,0°C durchgeführten Hydrierungen der Diffusionseinfluss nicht ausgeschlossen werden <sup>[54a]</sup>, weshalb die Auswertung nach Gleichung (8) nicht erfolgte.
- [145] Dies entspricht dem Durchschnitt der in Tabelle 5 gezeigten Werte.
- [146] Wie bereits oben erwähnt ist bei einer Temperatur von 20,0°C und einem Katalysator-Substrat-Verhältnis von 1:1 zu erwarten, dass nur die Hälfte des Rhodiums in Form der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe vorliegt. Bei einem Verhältnis von 1:5 sollten bei 20,0°C 91,4% der Signalintensität auf die möglichen Diastereomere verteilt sein. Da die *Michaelis*-konstante mit steigender Temperatur zunimmt, sind bei 25,0°C jeweils kleinere Anteile an Substratkomplex zu erwarten. Dieser Trend wird mit den ermittelten Werten bestätigt.
- [147] Diese ist in Hinblick auf die innerhalb von wenigen Minuten abgeschlossene Hydrierung vermutlich uninteressant, jedoch von Bedeutung für die Korrelation von spektroskopischen Befunden mit zu isolierenden Katalysator-Substrat-Komplexen.
- [148] Im Anhang, Tabelle 16, finden sich die Rh-P- und P-P-Kopplungen aller untersuchten Komplexe tabellarisch aufgelistet.
- [149] Integriert man die Signale der Spektren, die bei den drei tiefsten Temperaturen aufgenommen wurden, so stellt man fest, dass der Minor-Anteil mit sinkender Temperatur steigt (von 10% bei -40°C über 14% bei -60°C auf 25% bei -80°C).
- [150] Es wurden zwei Komplexmoleküle pro Elementarzelle gefunden, die sich in der Geometrie jedoch nur minimal unterscheiden (siehe Anhang, Tabelle 8).
- [151] Theoretisch wäre auch die Koordination des  $\alpha$ -Carbonyl-Kohlenstoffs möglich. Dies würde jedoch zu einem gespannteren Ringsystem führen und ist daher aus thermodynamischen Gründen unwahrscheinlich.
- [152] Aufgrund der sehr geringen thermodynamischen Stabilität der Katalysator-Substrat-Komplexe in Konkurrenz zu den sich bildenden Lösungsmittel- und Zweikernkomplexen ist die CD-Spektroskopie ungeeignet zur Zuordnung des charakterisierten Komplexes zu einem der in Lösung gebildeten Diastereomere, da hier aus messtechnischen Gründen eine stark verdünnte Lösung verwendet wird. Die Itaconsäuredimethylester-Konzentration müsste, wie aus entsprechenden Vorversuchen hervorgeht, so hoch gewählt werden, dass man nicht mehr von einem CD-Spektrum in Methanol sprechen kann.
- [153] Nur die Signale der Tieftemperaturmessungen waren scharf genug, Kopplungskonstanten und chemische Verschiebungen der entsprechenden Signale zu bestimmen. Für den untersuchten Major-Substratkomplex sind die Rh-P-Kopplungen nahezu temperaturunabhängig ( $\Delta J \leq 2\text{Hz}$ , Abbildung 33).
- [154] a) G. Wu, R. E. Wasylishen, *Organometallics* **1992**, *11*, 3242-3248.  
b) G. Wu, R. E. Wasylishen, H. Pan, C. W. Liu, J. P. Fackler, M. Shang, *Magn. Reson. Chem.* **1995**, *33*, 734-738.
- [155] Im Falle eines amorphen Feststoffes sind keine Ringe zu erwarten, da die Röntgenstrahlung der Messung in beliebige Richtungen reflektiert und gebrochen wird. Bei einer Probe mit unterschiedlich großen Kristallen findet man zwar Ringe; diese setzen sich jedoch aus Reflexen mit unterschiedlicher Intensität zusammen. Es resultieren also Ringe mit hellen und dunklen Bereichen in unregelmäßigen Abständen.
- [156] Die Festkörper-NMR-Messung selbst fand nicht unter Sauerstoffausschluss statt.
- [157] Um restliche Sauerstoffspuren im Substrat auszuschließen, wurde die kommerziell verfügbare Itaconsäure vor Gebrauch aus anaerobem Methanol umkristallisiert.
- [158] Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass die Enantioselektivität von der Gesamtreaktionszeit abhängig ist. Laufen die Versuche sehr lange, sinkt die gemessene Enantioselektivität, was die teilweise sehr schlechte Reproduzierbarkeit z.T. erklärt, da zu Beginn der Untersuchungen nicht auf diesen Umstand geachtet wurde.



- [159] Der Nachweis, dass es sich tatsächlich um Diastereomere handelt, sollte durch ein Verdrängungsexperiment mit NBD erfolgen. Leider ist das Substrat aber offenbar so stark koordiniert, dass innerhalb mehrerer Tage nur ein geringer Teil desselben durch das Diolefin verdrängt wurde.
- [160] Es sollten noch höhere Katalysator-Substrat-Verhältnisse untersucht werden, jedoch fällt aufgrund der bei den NMR-Untersuchungen verwendeten geringen Lösungsmittelmenge bereits bei einem Verhältnis von 1:100 etwa die Hälfte des unter Erhitzen gelösten Substrates beim Abkühlen wieder aus.
- [161] Die Ursache dieses Phänomens ist bisher ungeklärt.
- [162] T. Kawabata, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9205-9208.
- [163] J. Otera, N. Dan-oh, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5307-5311.
- [164] Dies deutet darauf hin, dass die Stabilität der aromatenverbrückten Rh-DIPAMP-Dimere mit sinkender Temperatur zunimmt. Eine andere Erklärungsmöglichkeit ist, dass sich das thermodynamische Gleichgewicht zwischen dem Solvenskomplex und den genannten Dimeren gestört ist und sich der beobachtete Katalysator-Substrat-Komplex hauptsächlich aus dem Solvenskomplex bildet.
- [165] Die Kopplungskonstanten für dieses Spektrum wurden von Brown et al. nicht angegeben. Die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der  $^{31}\text{P}$ -NMR-Signale bei Brown et al. im Vergleich zu unseren Messungen können durch die fehlende Eichung und durch die unterschiedlichen Messtemperaturen erklärt werden.
- [166] Sofern die OMe-Gruppe des Liganden als koordiniert gewertet wird, wäre der Komplex außerdem eine 18-Elektronen-Spezies.
- [167] a) B. R. Bender, M. Koller, D. Nanz, W. von Philipsborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5889-5890.  
 b) H. Bircher, B. R. Bender, W. von Philipsborn, *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 293-298.  
 c) A. L. Casalnuovo, T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869-9882.  
 d) J. A. Ramsden, T. D. W. Claridge, J. M. Brown, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 2469-2471.  
 e) A. Kless, A. Börner, D. Heller, R. Selke, *Organometallics* **1997**, *19*, 2096-2100.  
 f) C. R. Landis, S. Feldgus, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2985-2988, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2863-2866.  
 g) S. Feldgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12714-12727.
- [168] Die intramolekulare Interkonversion der Diastereomere von prochiralen Enamiden mit Rh-DIPAMP bzw. Rh-CHIRAPHOS läuft laut Brown et al. sehr viel schneller ab als deren intermolare Umwandlung ineinander.  
 a) J. M. Brown, P. A. Chaloner, G. A. Morris, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 664-666.  
 b) J. A. Ramsden, T. D. W. Claridge, J. M. Brown, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 2469-2471.
- [169] Dies gilt unabhängig von der Art der Umwandlung; intermolekular oder intramolekular.
- [170] Das Spektrum bleibt über mehrere Tage unverändert und auch Erhitzen bis zum Sieden des Lösungsmittels führt nicht zur erwarteten Äquilibration. Auch im  $^1\text{H}$ -NMR sind nur die Signale des Major-substratkomplexes detektierbar. Somit liegt der Anteil des Minor-Diastereomers entsprechend der Nachweisgrenze im NMR definitiv unter 1%.
- [171] Aufgrund der fehlenden Äquilibration erschien das Auflösen der isolierten diastereomerenreinen Kristalle bei tiefer Temperatur mit anschließender  $^{31}\text{P}$ -NMR-Messung zur Zuordnung zu einem der diastereomeren Katalysator-Substrat-Komplexe nicht sinnvoll und wurde nicht durchgeführt.
- [172] Da die Lösung aus dem Solvenskomplex durch Zugabe des Substrates erzeugt wurde, ist hier zusätzlich der Minor-Substratkomplex zu sehen.
- [173] Die Dosierung der etherischen  $\text{HBF}_4$ -Lösung ist schwierig, da sich die Konzentration an  $\text{HBF}_4$  in dieser Lösung durch Öffnen des Gefäßes leicht ändern kann (hervorgerufen durch die jeweils niedrigen Dampfdrücke von Ether und  $\text{HBF}_4$ ).
- [174] Auch der Säurezusatz sorgt nicht für eine Äquilibration zwischen dem Major- und dem Minor-Signalsatz, weshalb keine Signale des Minor-Diastereomers sichtbar sind.
- [175] a) R. Romeo, N. Nastasi, L. M. Scolaro, R. M. Plutino, A. Albinati, A. Macchioni, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5460-5466.  
 b) J.-S. Song, D. J. Szalda, R. M. Bullock, *Organometallics* **2001**, *20*, 3337-3346.  
 c) P. G. Anil Kumar, P. S. Pregosin, M. Vallet, G. Bernadinelli, R. F. Jazzar, F. Viton, E. P. Kündig, *Organometallics* **2004**, *23*, 5410-5418.  
 d) P. G. Anil Kumar, P. S. Pregosin, T. M. Schmid, G. Consiglio, *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 759-800.
- [176] Das schlechtere Signal-Rausch-Verhältnis kommt durch eine niedrigere Scanzahl sowie durch eine geringere Katalysatorkonzentration zustande.
- [177] Damit könnte auch die Abhängigkeit der Signallage der Katalysator-Substrat-Komplexe im  $^{31}\text{P}$ -NMR vom Verhältnis von Rh-DIPAMP-Solvenskomplex zu Itaconsäure erklärt werden, siehe Abbildung 40.
- [178] Die vollständigen Spektren inklusive Zuordnung der Signale sind im Anhang, Kapitel 8.8., zu finden.

- [179] Unter der rechten Methoxygruppe findet man ein weiteres kleines Signal, das die Integration verfälscht.
- [180] Die Zuordnung erfolgte über  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelationsmessungen.
- [181] Für vergleichbare Substrate liegen die  $\text{CH}_2$ -Gruppen im  $^1\text{H}$ -NMR gewöhnlich bei 4-5 ppm. So liegt die chemische Verschiebung der olefinischen CH-Signale der am Rh-DIPAMP-Katalysator komplexierten  $\beta$ -Acylaminoacrylate bei etwa 4,4 ppm, siehe <sup>[42]</sup>. Leider sind die entsprechenden Signale bei den Komplexen des Rh-DIPAMP mit Itaconsäuredimethylester bzw.  $\alpha$ -Methylitaconat aufgrund der Überlagerung mit anderen NMR-Signalen nicht zugänglich.
- [182] Neben dem Minor-Diastereomer, das auch im entsprechenden Spektrum in Methanol- $\text{d}_4$  beobachtet werden konnte (vgl. mit Abbildung 40) taucht ein dritter Signalsatz auf, der bisher nicht erklärt werden kann.
- [183] Die durchgeführte Röntgenkristallstrukturanalyse ergab, dass der aus Methanol- $\text{d}_4$  isolierte Komplex der in Abbildung 48 gezeigten Struktur entspricht (siehe Anhang, Tabelle 10). Leider war aus den erhaltenen Daten nicht ersichtlich, ob an der ursprünglichen vinyllischen  $\text{CH}_2$ -Gruppe ein H- oder ein D-Atom eingebaut wurde.
- [184] Komplexe mit einem Anteil unter 1% sind je nach Peakform aufgrund der Nachweisgrenze im  $^{31}\text{P}$ -NMR oft nicht mehr detektierbar.
- [185] Man findet unter erhöhten Druck eine geringe Aktivität, die jedoch weit unter der des Rh-DIPAMP-Solvenskomplexes liegt. Die Kristalle selbst können im Autoklaven bei Raumtemperatur und 70 bar Wasserstoffdruck innerhalb von 24 h zu 90% hydriert werden. Die Enantioselektivität kann aufgrund der geringen Konzentration des Hydrierproduktes nur ungefähr abgeschätzt werden und liegt zwischen 10 und 20%.
- [186] Der Grund für die Aufhellung ist wahrscheinlich hauptsächlich das Absinken der Komplexkonzentration in Lösung durch Auskristallisieren eines orangen Katalysator-Substrat-Komplexes.
- [187] Einer der im NMR-Röhrchen auskristallisierten Einkristalle konnte mittels Röntgenkristallstrukturanalyse als Katalysator-Substrat-Komplex charakterisiert werden, s.u. und Tabelle 15.
- [188] Es ist jedoch zu beachten, dass die ausgefallenen Kristalle selbst der NMR-Messung in Lösung nicht zugänglich sind.
- [189] Aufgrund der längeren Zeitdauer zwischen Probenpräparation und Messung im Vergleich zu Abbildung 64a und der dadurch fortgeschrittenen Umwandlung der primär gebildeten in die sekundär gebildeten Spezies sind die Verhältnisse zwischen den Komplexen nicht identisch.
- [190] Aus einer über Nacht äquilibrierten Lösung konnten durch Überschichten mit Ether keine Kristalle isoliert werden.
- [191] Es wurde versucht, den isolierten Komplex mittels Röntgenkristallstrukturanalyse aufzuklären. Wenngleich die Verfeinerung der gelösten Struktur nicht gelang, geht aus den vorhandenen Messdaten hervor, dass es sich um die in Abbildung 67 gezeigte Struktureinheit handelt, siehe Tabelle 15.
- [192] Die Löslichkeit ist auch in Dichlormethan relativ schlecht, so dass das Lösen der Kristalle bei Raumtemperatur in diesem Lösungsmittel etwa 20 Minuten dauerte.
- [193] Die bei tieferen Temperaturen bestimmten P-P-Kopplungen liegen jeweils um 40 Hz, siehe Tabelle 16 im Anhang.
- [194] Dies ist insofern überraschend, als dass die strukturell ähnlichen Dehydroamino-säurederivate mit freier  $\text{NH}_2$ -Gruppe als kaum hydrierbar gelten, da eine Koordination der Aminogruppe am Rhodium vermutet wird. Es gibt bisher lediglich zwei Arbeiten, in denen solche Substrate mit Wasserstoff erfolgreich umgesetzt wurden:
  - a) Y. Hsiao, N. R. Rivera, T. Rosner, S. W. Krsta, E. Njolito, F. Wang, Y. Sun, J. D. Armstrong, E. J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, F. Spindler, C. Malan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918-9919.
  - b) K. B. Hansen, T. Rosner, M. Kubryk, P. G. Dormer, J. D. Armstrong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4935-4938.
- [195] Das Substrat enthält keine Carboxylgruppe, dafür aber eine  $\text{NH}_2$ -Gruppe, die möglicherweise aufgrund ihrer leichten Basizität die Bildung des genannten Dreikernkomplexes hervorruft.
- [196] Diese Aussage gilt uneingeschränkt unter der Annahme, dass der hauptsächlich in Lösung vorhandene Komplex identisch ist mit der isolierten Spezies.
- [197] Zwar kann aus den in der Röntgenkristallstrukturanalyse ermittelten Elektronendichten nicht eindeutig zwischen dem Carbonyl-Sauerstoff und der  $\text{NH}$ -Gruppe unterschieden werden, aber es gibt eindeutige Hinweise darauf, dass der Stickstoff am Rhodium koordiniert: Das Anion kann nicht mehr nachgewiesen werden, was auf die Deprotonierung der ursprünglichen  $\text{NH}_2$ - zur  $\text{NH}$ -Gruppe zurückgeführt werden kann. Da diese negativ geladen ist, kann man davon ausgehen, dass diese anstelle des neutralen Carbonyl-Sauerstoffes am kationischen Rhodium koordiniert. Weitere Belege liefern die Abstände der C-O-Doppelbindung und der C-N-Einfachbindung, die im erwarteten Bereich liegen (siehe Anhang, Kapitel 8.6.2.).
- [198] Ein großer Anteil des Substrates (schätzungsweise die Hälfte) verbleibt ungelöst im NMR-Röhrchen.

- [199] a) S. Herzog, J. Dehnert, K. Lühder, „*An Expedient Method for Preparative Procedures in an Inert Atmosphere*“, in „*Technique Of Inorganic Chemistry*“, Vol. VII, Editoren: H. B. Jonassen, A. Weissberger, 119-149, John Wiley & Sons, New York, **1968**.  
 b) A. Salzer, „*Laboratory Techniques of Organometallic Chemistry*“, in „*Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*“, Editor: W. A. Herrmann, Kapitel 2, S. 8-28, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1996**.
- [200] Der Autoklav wurde zur Hydrierung der Einkristalle des [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)] verwendet.
- [201] Zur Einstellung der gewünschten Temperatur in der Küvette wurde vorher in dieser im entsprechenden Lösungsmittel eine Eichung vorgenommen, in der die Temperatur direkt in der Küvette bestimmt wurde. Diese weicht erwartungsgemäß etwas von der Temperatur des Thermostaten ab.
- [202] G. M. Sheldrick, SHELXS-97. „*Program for the Solution of Crystal Structures*“, Universität Göttingen, **1997**.
- [203] G. M. Sheldrick, SHELXL-97. „*Program for the Refinement of Crystal Structures*“, Universität Göttingen, **1997**.
- [204] Beim Komplex [Rh(DIPAMP)(Methylsuccinat)] konnten wesentliche Wasserstoffatome außerdem auch über deren Elektronendichte gefunden werden.
- [205] Bei diesem Substrat erfolgte die Veresterung mit Trimethylsilyldiazomethan zum Itaconsäuredimethylester.
- [206] Es erfolgte die Derivatisierung zum Itaconsäuredimethylester durch Zusatz von Trifluoressigsäureanhydrid.
- [207] A. I. Vogel, „*Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*“, 5th ed., edited by B. S. Furniss, A. J. Hannaford, Longmann-Verlag London, **1989**.
- [208] M. J. Burk, G. Casy, N. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6084-6085.
- [209] A. Rama-Devi, S. Rajaram, *Ind. J. Chem.* **2000**, 39B, 294-296.
- [210] C. J. Cobley, I. C. Lennon, C. Praquin, A. Zanotti-Gerosa, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 407-411.
- [211] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, „*Praxis der Organischen Chemie*“, Wiley-VCH, Weinheim, **1988**.
- [212] Da eine der Strukturen nur gelöst, jedoch nicht verfeinert werden konnte, wurden R1 (2 $\sigma$ (I)) sowie R1 (alle Daten) nicht angegeben.
- [213] Christian Fischer, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [214] Die Daten beziehen sich auf ein bei -20°C gemessenes Spektrum aufgrund der starken Linienverbreiterung bei höheren Temperaturen.
- [215] Die Daten beziehen sich komplett auf ein bei -60°C gemessenes Spektrum.
- [216] Das Verhältnis ist zeitabhängig. Für zeitnah gemessene Spektren erhält man den angegebenen Wert von 5:1.
- [217] Sämtliche Daten für Komplex 2 und die P-P-Kopplung von Komplex 3 wurden bei -20°C ermittelt.
- [218] Alle Werte für Komplex 1 wurden bei -20°C, die für Komplex 4 bei -40°C bestimmt.
- [219] Die NMR-Daten von Komplex 2 wurden bei -20°C ermittelt.
- [220] Die Werte für Komplex 2 wurden ausnahmslos bei -40°C bestimmt.